

Aus der Klinik für Innere Medizin V  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

**Untersuchungen zur peripheren arteriellen  
Endothelfunktion bei Patienten mit pulmonal-arterieller  
Hypertonie (PAH) und chronisch thromboembolischer  
pulmonaler Hypertonie (CTEPH)**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

**2013**

vorgelegt von Christian Reiner Lensch  
geb. am 27.08.1978 in Quierschied

**Meiner Famile**

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY .....</b>	<b>8</b>
1.1. ZUSAMMENFASSUNG .....	8
1.2. SUMMARY.....	9
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>11</b>
2.1. KRANKHEITSBILD DER PULMONALEN HYPERTONIE .....	11
2.1.1. <i>Definition und Symptome der pulmonalen Hypertonie.....</i>	<i>11</i>
2.1.2. <i>Klassifikation und Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie .....</i>	<i>11</i>
2.1.3. <i>Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie.....</i>	<i>13</i>
2.1.4. <i>Diagnostik der pulmonalen Hypertonie .....</i>	<i>15</i>
2.2. SONOGRAFISCHE DIAGNOSTIK DES PERIPHER-ARTERIELLEN GEFÄßSYSTEMS .....	17
2.2.1. <i>Allgemeiner Überblick.....</i>	<i>17</i>
2.2.2. <i>Endothelabhängige flussvermittelte Vasodilatation.....</i>	<i>18</i>
2.2.3. <i>FMD bei Pulmonaler Hypertonie .....</i>	<i>20</i>
2.3. NEUROHUMORALE BIOMARKER BEI PULMONALER HYPERTONIE UND ENDOTHELIALER DYSFUNKTION.....	21
2.4. ZIELE UND FRAGESTELLUNG DIESER ARBEIT .....	23
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>25</b>
3.1. ALLGEMEINER STUDIENABLAUF UND PATIENTENKOLLEKTIV .....	25
3.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER PATIENTEN .....	25
3.3. CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	26
3.3.1. <i>Erfassung von basischarakteristischen Daten der Patienten .....</i>	<i>26</i>
3.3.2. <i>Erfassung invasiver hämodynamischer Parameter der Patienten .....</i>	<i>26</i>
3.4. SONOGRAFISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN UND MESSGRÖßEN.....	27
3.4.1. <i>Allgemeine äußere Untersuchungsbedingungen .....</i>	<i>27</i>
3.4.2. <i>Erfassung der Intima-Media-Dicke.....</i>	<i>27</i>
3.4.3. <i>Bestimmung von Steifigkeits- und Dehnbarkeitsindices der Arteria carotis communis .....</i>	<i>28</i>
3.4.4. <i>Duplexsonografische Erfassung arterieller Flussgeschwindigkeiten .....</i>	<i>30</i>
3.5. BESTIMMUNG DER FLUSSABHÄNGIGEN DILATATION DER ARTERIA BRACHIALIS.....	31
3.6. BESTIMMUNG ECHOKARDIOGRAFISCHER PARAMETER .....	33
3.7. BESTIMMUNG DER SERUMKONZENTRATIONEN VON MR-PRO-ANP UND CT-PRO-ENDOTHELIN .....	34
3.7.1. <i>Time resolved amplified cryptate emission (TRACE) Technologie.....</i>	<i>35</i>
3.8. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	36

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>37</b>
4.1.	STUDIENKOLLEKTIV .....	37
4.1.1.	<i>Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer .....</i>	<i>38</i>
4.1.2.	<i>Hämodynamische Kennzahlen der Patienten .....</i>	<i>39</i>
4.1.3.	<i>Medikation der Patienten .....</i>	<i>42</i>
4.2.	GEFÄßEIGENSCHAFTEN DER ARTERIA CAROTIS COMMUNIS .....	43
4.3.	GEFÄßEIGENSCHAFTEN DER ARTERIA BRACHIALIS .....	44
4.4.	FLUSSVERMITTELTE VASODILATATION DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER .....	49
4.4.1.	<i>FMD, Vergleich pulmonale Hypertonie – gesunde Kontrollen .....</i>	<i>49</i>
4.4.2.	<i>FMD, Subgruppenanalyse gemäß Dana Point Klassifikation .....</i>	<i>51</i>
4.5.	ERGEBNISSE DER TRANSTHORAKALEN ECHOKARDIOGRAFIE .....	53
4.5.1.	<i>Charakterisierung der linkskardialen Funktion .....</i>	<i>53</i>
4.5.2.	<i>Charakterisierung der rechtskardialen Funktion .....</i>	<i>55</i>
4.6.	ZUSAMMENHANG DER FMD MIT ARTERIELLEN FLUSSEIGENSCHAFTEN UND KARDIALER FUNKTION .....	60
4.6.1.	<i>Zusammenhang der FMD mit arteriellen Flusseigenschaften .....</i>	<i>60</i>
4.6.2.	<i>Zusammenhang der FMD mit kardialer Funktion .....</i>	<i>61</i>
4.7.	BIOMARKER-KONZENTRATIONEN – PH-SUBGRUPPENANALYSE GEMÄß DANA-POINT-KLASSIFIKATION .....	63
4.8.	ZUSAMMENHANG DER FMD MIT BIOMARKERN .....	65
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>66</b>
5.1.	STUDIENKOLLEKTIV .....	67
5.1.1.	<i>Basischarakteristika und anthropometrische Daten .....</i>	<i>67</i>
5.1.2.	<i>Medikamentöse Begleitfaktoren .....</i>	<i>67</i>
5.2.	EIGENSCHAFTEN DER ARTERIA CAROTIS COMMUNIS .....	68
5.2.1.	<i>Steifigkeit und Dehnbarkeit der Arteria carotis communis .....</i>	<i>68</i>
5.3.	TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAFIE .....	70
5.4.	ZUSAMMENHANG DER FMD MIT ARTERIELLEN FLUSSEIGENSCHAFTEN UND KARDIALER FUNKTION .....	72
5.5.	METHODENKRITIK / LIMITATIONEN DIESER STUDIE .....	75
5.6.	SCHLUSSFOLGERUNG UND PERSPEKTIVEN .....	77
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>78</b>
<b>7.</b>	<b>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>90</b>
<b>8.</b>	<b>PUBLIKATIONEN UND DANKSAGUNG .....</b>	<b>92</b>
8.1.	ABSTRACTS / KONGRESSBEITRÄGE ÜBER PULMONALE HYPERTONIE .....	92
8.2.	DANKSAGUNG .....	94
<b>9.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>95</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	Area, Fläche diastolisch
<b>A.</b>	Arteria
<b>ACC</b>	Arteria carotis communis
<b>ADMA</b>	Asymmetrisches Dimethylarginine
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variances
<b>ANP</b>	Atrial Natriuretic Peptide
<b>APAH</b>	Assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>Big-ET-1</b>	Big Endothelin-1
<b>BMPR2</b>	Bone Morphogenetic Proteine Receptor 2
<b>BNP</b>	Brain Natriuretic Peptide
<b>CCB</b>	Calcium Chanel Blocker, Calciumantagonist
<b>cGK</b>	Cyclic Guanosin Monophosphate Dependent Kinase
<b>cGMP</b>	Cyclic Guanosin Monophosphate
<b>CI</b>	Cardiac Index, Herzindex
<b>CTEPH</b>	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
<b>CT-pro-ET</b>	C-Terminales Pro-Endothelin
<b>CVP</b>	Central Venous Pressure, zentraler Venendruck
<b>CW</b>	Continuous Wave
<b>Cy5</b>	Cyanine-5
<b>DC</b>	Distensionskoeffizient
<b>diasADia</b>	Diastolischer Außendiameter
<b>diasDia</b>	Diastolischer Innendiameter
<b>ECE</b>	Endothelin Converting Enzyme
<b>ED</b>	Enddiastolisch
<b>EF</b>	Ejection Fraction, Ejektionsfraktion
<b>E<sub>inc</sub></b>	Young's Elastic Modulus
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>eNOS</b>	Endothelial Nitric Oxide Synthase
<b>ERA</b>	Endothelin Rezeptor Antagonist
<b>ES</b>	Endsystolisch
<b>ET</b>	Endothelin
<b>ET-1</b>	Endothelin-1
<b>EuC</b>	Europium Cryptate
<b>FMD</b>	Flow mediated Dilation, flussabhängige Dilatation
<b>FS</b>	Fractional Shortening, Verkürzungsfraction

<b>GTP</b>	Guanosin Triphosphate
<b>HPAH</b>	Hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie
<b>HR</b>	Heart Rate, Herzfrequenz
<b>HR-CT</b>	High Resolution Computer Tomography
<b>HWS</b>	Halswirbelsäule
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>IMT</b>	Intima Media Thickness, Intima-Media Dicke
<b>IPAH</b>	Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
<b>IVSd</b>	Intraventrikuläres Septum diastolisch
<b>IVSs</b>	Intraventrikuläres Septum systolisch
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KÖF</b>	Körperoberfläche
<b>LAAd</b>	Left Atrial diastolic Area, linksatriale Fläche, diastolisch
<b>LV</b>	Left Ventricle, linker Ventrikel
<b>LVAAd</b>	Linksventrikuläre Fläche diastolisch
<b>LVEDd</b>	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser diastolisch
<b>LVEDs</b>	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser systolisch
<b>LV-EF (B-M)</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, B-Modus (Simpson)
<b>LV-EF (M-M)</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, M-Modus (Teichholz)
<b>LVEVd</b>	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen diastolisch
<b>LVEVs</b>	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen systolisch
<b>LV-SV</b>	Linksventrikuläres Schlagvolumen
<b>m</b>	Männlich
<b>Max</b>	Maximum
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>Min</b>	Minimum
<b>MLC</b>	Myosin Light Chain, Myosin-Leichtkette
<b>MR-pro-ANP</b>	Midregional Pro Atrial Natriuretic Peptide
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n.s.</b>	nicht signifikant
<b>NO</b>	Nitric Oxide, Stickstoffmonoxid
<b>NT-pro-ANP</b>	N-Terminal Pro Atrial Natriuretic Peptide
<b>NT-pro-BNP</b>	N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide
<b>PAH</b>	Pulmonal-arterielle Hypertonie
<b>PAPm</b>	Mean Pulmonary Arterial Pressure, pulmonalarterieller Mitteldruck
<b>PAWP</b>	Pulmonary Arterial Wedge Pressure
<b>PC</b>	Prostacyclin
<b>PDEI</b>	Phosphodiesterase Inhibitor

<b>PH</b>	Pulmonale Hypertonie
<b>PPHN</b>	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
<b>PVOD</b>	Pulmonary Veno-Occlusive Disease
<b>PVR</b>	Pulmonary Vascular Resistance, pulmonalvaskulärer Widerstand
<b>PW</b>	Pulsed Wave
<b>RAAd</b>	Right Atrial diastolic area, rechtsatriale Fläche, diastolisch
<b>RAP</b>	Right Atrial Pressure, rechtsatrialer Druck
<b>RRdia</b>	Blutdruck diastolisch
<b>RRsys</b>	Blutdruck systolisch
<b>RV</b>	Right Ventricle, rechter Ventrikel
<b>RVAd</b>	Right Ventricular diastolic Area, rechtsventrikuläre Fläche, diastolisch
<b>RVAs</b>	Right Ventricular systolic Area, rechtsventrikuläre Fläche, systolisch
<b>RV-EF</b>	Right Ventricle Ejection Fraction, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>RVFAC</b>	Right Ventricular Fractional Area Change, rechtsventrikuläre Flächenänderung
<b>RVIDd-base</b>	Rechtsventrikulärer Querdurchmesser basal
<b>RVIDd-mid</b>	Rechtsventrikulärer Querdurchmesser mittig
<b>RV-length</b>	Rechtsventrikulärer Längsdurchmesser
<b>RVP</b>	Right Ventricular Pressure, rechtsventrikulärer Druck
<b>RVSP</b>	Right Ventricle Systolic Pressure, rechtsventrikuläre systolische Druck
<b>SD</b>	Standard Deviation, Standardabweichung
<b>sGC</b>	Soluble Guanylyl Cyclase, lösliche Guanylatcyklase
<b>β-Stiff</b>	β-Stiffnessindex
<b>SVR</b>	Systemic Vascular Resistance, systemischer vaskulärer Widerstand
<b>sysDia</b>	Systolischer Innendiameter
<b>TAPSE</b>	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
<b>TASV</b>	Tricuspid Annular Systolic Velocity
<b>TPG</b>	Transpulmonaler Gradient
<b>TRACE</b>	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
<b>TU</b>	Tumor
<b>Vd</b>	Diastolic Flow Velocity, diastolische Flussgeschwindigkeit
<b>Vm</b>	Mean Velocity, mittlere Flussgeschwindigkeit
<b>VQ-Scan</b>	Ventilations-Perfusions Scan
<b>Vs</b>	Systolic Flow Velocity, systolische Flussgeschwindigkeit
<b>VTI</b>	Velocity Time Integral, Geschwindigkeits-Zeit-Integral
<b>w</b>	Weiblich
<b>WCSA</b>	Wall Cross Sectional Area
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>Δ A</b>	Flächenänderung
<b>Δ Dia</b>	Diameteränderung

# 1. Zusammenfassung / Summary

## 1.1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie (PH) geht mit veränderter Endothelfunktion der pulmonal arteriellen Strombahn einher. Eine periphere arterielle Dysfunktion konnte bereits bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden. Bei der PH liegen jedoch nur wenige Daten vor. Ein weit verbreitetes Verfahren zur nichtinvasiven Erfassung der peripheren arteriellen Endothelfunktion ist die Bestimmung der flussabhängigen Dilatation („flow mediated dilation“, FMD). Ziel dieser Studie ist es, die periphere arterielle Endothelfunktion bei pulmonaler Hypertonie nichtinvasiv zu untersuchen.

**Methoden:** Bei 26 Patienten mit PAH und CTEPH ( $55,5 \pm 15,5$  Jahre, PAPm  $48,0 \pm 13,7$  mmHg, PVR  $837,6 \pm 476,8$  dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>) ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie bei 14 gesunden Probanden erfolgte eine Bestimmung der FMD der Arteria brachialis. Diese definiert sich als die maximale und relative Gefäßdiameter-Änderung nach reaktiver Hyperämie. Zur Beurteilung der Auswirkung der nativen Beschaffenheit der Gefäßwand auf die endothelial vermittelte Reaktion wurden die Intima-Media-Dicke und die Elastizität der A. carotis communis sonografisch erfasst. Durch vergleichende Untersuchungen mit echokardiografischen Links- und Rechtsherz-Parametern sowie kardialen Insuffizienzmarkern wurde die FMD peripherer Gefäße bei pulmonaler Hypertonie charakterisiert.

**Ergebnisse:** Patienten mit PH zeigten eine eingeschränkte flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis (FMD absolut:  $0,13 \pm 0,14$  vs.  $0,26 \pm 0,14$  mm,  $p=0,008$ ; FMD relativ:  $3,82 \pm 4,64$  vs.  $8,12 \pm 5,51\%$ ,  $p=0,01$ ). In einer Subgruppenanalyse konnte dies sowohl bei PAH als auch CTEPH bestätigt werden. Zwischen beiden PH-Subgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der flussabhängigen Dilatation gezeigt werden (FMD relativ:  $3,39 \pm 5,76$  vs.  $4,12 \pm 3,80$  %,  $p=0,69$ ). Echokardiografisch zeigten die PH-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine rechtskardiale Vergrößerung (RAAd:  $21,68 \pm 6,63$  vs.  $15,63 \pm 4,39$  cm<sup>2</sup>,  $p=0,01$ ; RVAd:  $25,59 \pm 6,99$  vs.  $19,84 \pm 5,14$  cm<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ). Die rechtskardiale Funktion war eingeschränkt (RVFAC:  $31,55 \pm 11,55$  vs.  $39,50 \pm 7,95$  %,  $p=0,01$ ). Die linksventrikuläre Diagnostik ergab bei PH-Patienten und Kontrollen eine normale Ejektionsfraktion (EF biplan:  $63,72 \pm 11,19$  vs.  $64,82 \pm 9,47$  %,  $p=0,76$ ). Innerhalb des gesamten Kollektivs konnte eine Korrelation der FMD mit der rechts-atrialen Fläche, RAAd ( $r=-0,43$ ,  $p=0,01$ ) sowie mit MR-pro-ANP als kardialen Insuffizienzmarker nachgewiesen werden ( $r=-0,36$ ,  $p=0,02$ ). Unter Hyperämie waren bei allen PH-Patienten der



diastolische Fluss, der mittlere Fluss, sowie die Steigerung des mittleren Flusses ( $\Delta$  Mittlerer Fluss) der A. brachialis signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollen (Mittlerer Fluss:  $30,31 \pm 13,12$  vs.  $39,85 \pm 13,86$  cm/s,  $p=0,04$ ). Patienten und gesunde Kontrollen zeigten gleiche Verhältnisse der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (IMT:  $0,57 \pm 0,14$  vs.  $0,61 \pm 0,14$  mm,  $p=0,39$ ). PAH-Patienten wiesen jedoch gegenüber gesunden Kontrollen eine reduzierte Elastizität und Dehnbarkeit der Arteria carotis communis auf (Distensionskoeffizient (DC):  $19,73 \pm 12,09$  vs.  $32,95 \pm 22,41 \cdot 10^{-3}/\text{kPa}$ ,  $p=0,02$ ).

**Schlussfolgerung:** Patienten mit PAH und CTEPH zeigen neben Veränderungen des pulmonalvaskulären Gefäßbettes Hinweise auf eine periphere arterielle endotheliale Dysfunktion. Insbesondere bei PAH spricht die verminderte periphere flussabhängige Dilatation und eine reduzierte Gefäßelastizität für eine „Panvaskulopathie“. Allerdings deuten die reduzierte periphere Flussgeschwindigkeit unter Hyperämie bei PH und die negative Korrelation der FMD mit dem myokardialen Insuffizienzmarker ANP zusätzlich auf direkte Auswirkungen der rechtskardialen Funktion bzw. Hämodynamik auf die FMD bei PH-Patienten hin. Die Anwendung der Methode als direktes Maß für die Endothelfunktion bei pulmonaler Hypertonie ist daher aufgrund der vorliegenden Daten bisher kritisch zu bewerten. Dennoch könnte die Methode aufgrund der Korrelation mit der rechtskardialen Funktion als prognostischer Marker und zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie bei PH-Patienten sinnvoll sein.

## 1.2. Summary

### ***Peripheral arterial endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)***

**Background:** Pulmonary hypertension (PH) is associated with altered endothelial function in the pulmonary vascular bed. Peripheral endothelial dysfunction has been found in various cardiovascular diseases but data in PH is limited. Flow mediated dilation (FMD) is a common noninvasive tool in detection of peripheral arterial endothelial function. The aim of this study was the noninvasive evaluation of peripheral arterial endothelial function in pulmonary hypertension.

**Methods:** Flow mediated dilation of the brachial artery was determined in 26 patients with PAH or CTEPH ( $55.5 \pm 15.5$  years, PAPm  $48.0 \pm 13.7$  mmHg, PVR  $837.6 \pm 476.8$  dyn $\cdot$ s $\cdot$ cm $^{-5}$ ) without typical cardiovascular risk factors and in 14 healthy controls. FMD was defined as

the maximum and relative change in vessel diameter after reactive hyperemia. To evaluate the effect of natural consistence of the arterial wall on endothelial mediated reaction, we estimate Intima-media-thickness (IMT) and distensibility of the common carotid artery. By comparative examination of echocardiographic left and right heart parameters and markers of cardiac insufficiency, peripheral FMD in pulmonary hypertension was characterized more precisely.

**Results:** PH-patients demonstrated impaired FMD of the brachial artery (FMD absolute change:  $0.13 \pm 0.14$  vs.  $0.26 \pm 0.14$  mm,  $p=0.008$ ; FMD relative change:  $3.82 \pm 4.64$  vs.  $8.12 \pm 5.51$  %,  $p=0.01$ ). In subgroup analyses this could be confirmed in PAH and CTEPH. There were no differences in flow mediated dilation between PAH and CTEPH (FMD relative change:  $3.39 \pm 5.76$  vs.  $4.12 \pm 3.80$  %,  $p=0.69$ ). In echocardiography PH-patients showed enlarged right heart dimensions vs. controls (RAAd:  $21.68 \pm 6.63$  vs.  $15.63 \pm 4.39$  cm<sup>2</sup>,  $p=0.01$ ; RVAd:  $25.59 \pm 6.99$  vs.  $19.84 \pm 5.14$  cm<sup>2</sup>,  $p=0.02$ ). Right heart function was decreased (RVFAC:  $31.55 \pm 11.55$  vs.  $39.50 \pm 7.95$  %,  $p=0.01$ ). Left ventricular diagnostic showed normal ejection fraction in PH-patients and controls (EF biplan:  $63.72 \pm 11.19$  vs.  $64.82 \pm 9.47$  %,  $p=0.76$ ). A correlation of FMD with right atrial enddiastolic area, RAAd ( $r=-0.43$ ,  $p=0.01$ ) and MR-pro-ANP as cardiac insufficiency-marker ( $r=-0.36$ ,  $p=0.02$ ) was found in the entire collective. Diastolic-flow, mean-flow and  $\Delta$  mean-flow of brachial artery during hyperemia were significantly reduced in PH-patients vs. healthy controls (mean-flow  $30.31 \pm 13.12$  vs.  $39.85 \pm 13.86$  cm/s,  $p=0.04$ ). Patients and controls had the same Intima-media-thickness of the common carotid artery (IMT:  $0.57 \pm 0.14$  vs.  $0.61 \pm 0.14$  mm,  $p=0.39$ ). PAH-patients showed reduced distensibility of the common carotid artery vs. healthy controls (distensibility coefficient (DC):  $19.73 \pm 12.09$  vs.  $32.95 \pm 22.41$   $10^{-3}/\text{kpa}$ ,  $p=0.02$ ).

**Conclusions:** In addition to changes of the pulmonary vascular bed, PAH and CTEPH may be associated with peripheral arterial endothelial dysfunction. Especially in PAH the reduced peripheral flow mediated dilation and the discharged arterial distensibility suggests that PAH is part of a systemic vasculopathy. Reduced peripheral hyperemic flow in PH and negative correlation of FMD to ANP, as a myocardial insufficiency marker, additionally show impact of right heart function or hemodynamics on FMD in PH-patients. However on the basis of the present data the method should be assessed critically to only characterize endothelial function in PH-patients. But due to the correlation to right heart function, FMD could be useful as a prognostic marker for PH and should be investigated in further studies.

## 2. Einleitung

### 2.1. Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie

#### 2.1.1. Definition und Symptome der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronische Erkrankung mit hämodynamischen und pathophysiologischen Veränderungen insbesondere des pulmonalvaskulären Gefäßbettes und des rechten Ventrikels. Nach der Definition müssen die Druckwerte des Lungenkreislaufes invasiv erhoben sein. Eine PH liegt bei einem erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldruck über 25 mmHg unter Ruhebedingungen vor. Bei pulmonalarteriellen Mitteldrücken zwischen 21 und 24 mmHg spricht man von grenzwertiger pulmonaler Hypertonie (Galie et al. 2009).

Gesunde Erwachsene sollten hingegen einen pulmonalarteriellen Mitteldruck unter Ruhebedingungen zwischen 14 und 20 mmHg haben. Dies konnte eine große Meta-Analyse aus 47 Studien in 13 Ländern zeigen (Kovacs et al. 2009). Weiterhin zeigte diese Analyse jedoch auch, dass gesunde Erwachsene in Abhängigkeit von Alter und Trainingszustand unter Belastung pulmonalarterielle Mitteldrücke über 30 mmHg erreichen können. Druckverhältnisse unter Belastung sind nicht in der Definition der Erkrankung enthalten, da noch keine eindeutigen Sollwerte existieren (Galie et al. 2009; Kovacs et al. 2009).

#### 2.1.2. Klassifikation und Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie

Zur Gruppierung unterschiedlicher Manifestationen der Erkrankung in Abhängigkeit gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismen, der klinischen Präsentation sowie gemeinsamer Therapieansätze erfolgen regelmäßige Überarbeitungen der Klassifikation im Rahmen von internationalen PH-Konferenzen, zuletzt im Frühjahr 2013 in Nizza, Frankreich (Simonneau et al. 2009; Simonneau 2013a).

Die erste Klassifikation der PH durch ein Expertengremium der WHO erfolgte 1973 in Genf, eine erste Modifikation 1989 (Evian-Klassifikation) mit Unterteilung der Erkrankung in 5 Untergruppen. Im Jahre 2003 folgte eine weitere Überarbeitung (Venedig-Klassifikation). Die zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Dissertationsschrift gültige internationale Klassifikation beruht auf der 4. Weltkonferenz im Jahre 2008 in Dana Point, Kalifornien, USA (Galie et al. 2009). Hiernach wird die PH in 5 Gruppen eingeteilt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1	Klassifikation der PH - 4. PH-Weltkonferenz, Dana Point, USA 2008
Gruppe 1	<b>1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)</b> 1.1 Idiopathisch (IPAH) 1.2 Hereditär (HPAH) 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK-1, Endoglin (mit oder ohne M. Osler) 1.2.3 unbekannt 1.3 Medikamenten- / Drogen-induziert 1.4 Assoziiert mit (APAH): 1.4.1 Kollagenosen 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 Portale Hypertension 1.4.4 Kongenitale Herzerkrankungen 1.4.5 Schistosomiasis 1.4.6 chronische hämolytische Anämie 1.5 Persistierende PH des Neugeborenen
Gruppe 1'	<b>1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)</b>
Gruppe 2	<b>2. PH infolge Linksherzerkrankungen</b> 2.1 Systolische Herzinsuffizienz 2.2 Diastolische Herzinsuffizienz 2.3 Linksseitige Herzklappenerkrankungen
Gruppe 3	<b>3. PH bei Lungenerkrankungen / Hypoxie</b> 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung 3.3 andere Lungenkrankheiten mit gemischter Ventilationsstörung 3.4 Schlafassoziierte Atmungsstörungen 3.5 alveoläre Hypoventilation 3.6 Chronischer Aufenthalt in Höhenlagen 3.7 Pulmonale Entwicklungsstörungen
Gruppe 4	<b>4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b>
Gruppe 5	<b>5. PH bei unklarer / multifaktorieller Ursache</b> 5.1 Hämatologische Erkrankungen 5.2 Systemerkrankungen (Sarkoidose, Langerhanszellgranulomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis) 5.3 Metabolische Erkrankungen (Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen) 5.4 Sonstige (TU-Obstruktion, fibr. Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Dialyse)

**Tabelle 1**      Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der 4. PH-Weltkonferenz Dana Point 2008 nach (Galie et al. 2009; Simonneau et al. 2009)

Während der 5. PH-Weltkonferenz im Frühjahr 2013 in Nizza wurden einzelne Modifikationen der Klassifikation vorgeschlagen. Die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) sollte als eigenständige Untergruppe 1' geführt werden. Gruppe 2 - PH infolge Linksherzerkrankungen - sollte eine weitere Untergruppe: „Angeborene oder

erworbene linkskardiale Ein- und Ausflusstraktobstruktionen“ enthalten. Weiterhin sollte die pulmonale Hypertonie infolge chronisch hämolytischer Anämie in Gruppe 5 - PH bei multifaktorieller Ursache - geführt werden (Simonneau 2013b).

Während in der Venedig- Klassifikation von 2003 die chronisch tromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) in zentrale und periphere Formen unterteilt wurde, gibt es seit der Dana Point-Einteilung lediglich noch eine Gruppe 4 ohne entsprechende Unterteilung. Auf der 5. Weltkonferenz in Nizza wurde dies erneut bestätigt (Simonneau 2013b).

Epidemiologische Studien hinsichtlich Prävalenz der pulmonalen Hypertonie liegen bisher lediglich vereinzelt vor. Eine monozentrische Studie in Australien ergab unter 4579 Patienten, die aus verschiedenen Gründen eine Echokardiografie erhielten, eine Prävalenz von 10,5% (definiert durch einen echokardiografisch bestimmten systolischen pulmonalarteriellen Druck über 40mmHg). Eine Subgruppenanalyse ergab bei 78,7% der Patienten eine PH in Folge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2), bei 9,7% aufgrund chronischer Lungenerkrankungen (Gruppe 3), 4,2% der PH-Patienten wurden als PAH eingestuft (Gruppe 1). Lediglich 0,6% der PH-Patienten litten an CTEPH (Gabbay et al. 2007). Für die PAH wird in Europa eine Prävalenz von 15-50 pro Million Einwohner und eine Inzidenz bis 2,4 pro Million Einwohner angegeben (Peacock et al. 2007). Die in 54 US-amerikanischen Zentren bei über 2900 Patienten erfassten Daten des REVEAL-Registers zeigten ein mittleres Alter der PAH-Patienten von  $53 \pm 14$  Jahren, wobei über 2000 (79%) der erfassten Patienten weiblich waren (Badesch et al. 2010). In Europa hingegen zeigen jüngere Daten des COMPERA-Registers ein deutlich höheres medianes Alter von 71 Jahren bei Diagnosestellung einer IPAH (Hoeper et al. 2012).

### 2.1.3. Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie

Die Pathophysiologie der PH ist komplex und multifaktoriell. Sie unterscheidet sich in den einzelnen Subgruppen gemäß Dana Point Klassifikation (Galie et al. 2009). Letztlich beruhen alle Formen auf „Vaskulärem Remodeling“, welches die hämodynamisch relevante Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes und daraus resultierenden Druckes mit konsekutiver Rechtsherzbelastung bewirkt (Humbert et al. 2004; Galie et al. 2009).

In Gruppe 1, pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), resultiert die Druckerhöhung aus einer mikrovaskulären Widerstandserhöhung insbesondere der distalen pulmonalarteriellen Gefäße (<500  $\mu$ m Durchmesser). Hauptfaktoren sind eine Vasokonstriktion sowie ein proliferatives „Remodeling“ auf dem Boden von Inflammation, primär insbesondere der Tunica media. Dysfunktionen verschiedener vaskulärer Zellen inklusive glatter Muskelzellen und Fibroblasten konnten bereits gezeigt werden (Humbert 2010). Letztlich führt auch ein

Ungleichgewicht an vasoaktiven Cytokinen und Chemokinen, bedingt durch aktivierte Endothelzellen, zum weiteren Einstrom von Monocyten, T- und B-Lymphozyten mit dem Ergebnis neointimaler Neuformationen (Hassoun et al. 2009; Price et al. 2012).

In Gruppe 2 bedingen Linksherzerkrankungen mit pulmonalvenöser Druckerhöhung und interstitiellem Ödem durch weiteres Rückwärtsversagen eine reaktive pulmonale Hypertonie. Ursachen der Linksherzinsuffizienz sind systolische bzw. diastolische linksventrikuläre Dysfunktionen oder Klappenerkrankungen. Die reaktiven pulmonal-arteriellen Veränderungen beruhen ebenso auf medialer Hypertrophie und intimalen Umbauvorgängen (Delgado et al. 2005; Rosenkranz et al. 2011b).

In Gruppe 3, PH bei Lungenerkrankungen, beruht der pathophysiologische Mechanismus insbesondere auf dauerhafter hypoxischer Vasokonstriktion, mechanischem Stress oder pulmonaler Überblähung und hierdurch bewirktem Verlust an Kapillaren sowie zusätzlicher Inflammation. Letztlich führt auch eine direkte toxische Schädigung durch Noxen zur chronischen Inflammation des Gefäßbettes (Presberg & Dincer 2003; Galie et al. 2009).

Der hauptsächliche Pathomechanismus von Gruppe 4, der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), liegt in einer inkompletten Lyse von embolischen Residuen nach stattgehabter Lungenembolie. Ungleichgewichte in der Gerinnungskaskade sowie der beteiligten Zellen (Endothelzellen, Thrombozyten) sind für die Organisation des thrombotischen Materials verantwortlich (Lang 2004; Wilkens et al. 2010). Prospektive Kohortenstudien zeigten eine kumulative Inzidenz für eine symptomatische CTEPH nach stattgehabter Lungenembolie von bis zu 3,8% (Pengo et al. 2004; Becattini et al. 2006). Eine weitere Hypothese ist, dass bei einem Teil der Patienten keine Embolie sondern eine pulmonale Arteriopathie mit in situ Thrombosierung vorliegt (Egermayer & Peacock 2000). Histologische Untersuchungen an Kapillaren von Autopsiepräparaten konnten ein vaskuläres Remodeling sowohl embolisch verlegter, als auch nicht verschlossener Gefäße von CTEPH-Patienten vorweisen (Moser & Bloor 1993). Abhängig vom untersuchten Kollektiv weisen 25-60% der CTEPH Patienten keine Lungenembolie-Historie auf (Lang 2004; Wilkens et al. 2010).

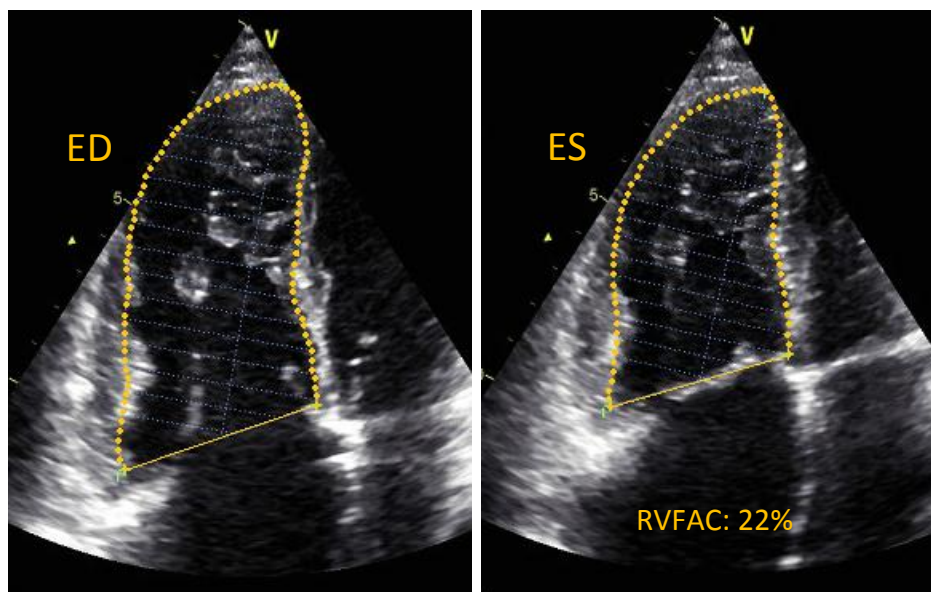
In Gruppe 5 sind letztlich verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlicher Pathophysiologie als Ursache einer pulmonalen Hypertonie zusammengefasst. Neben hämatologischen Erkrankungen (z.B. myeloproliferative Erkrankungen) sind Systemerkrankungen wie Sarkoidose, Langerhanszell-Histiozytose oder Speicherkrankheiten (z.B. M. Gaucher) in dieser Gruppe klassifiziert.

#### 2.1.4. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Die Symptomatik von Patienten mit pulmonaler Hypertonie kann sich von Belastungsdyspnoe über Angina-Pectoris bis hin zu synkopalen Ereignissen erstrecken. Da die Symptome von Patienten mit pulmonaler Hypertonie oft unspezifisch sind und eine ähnliche Symptomatik wie bei häufigeren Erkrankungen, z.B. der Linksherzinsuffizienz, vorliegen kann, kommt der nichtinvasiven Diagnostik eine entscheidende Bedeutung zu (Galie et al. 2009).

In der echokardiografischen Diagnostik ist die Messung der Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalklappen-Reflux-Jets von Relevanz. Entsprechend der vereinfachten Bernoulli-Gleichung kann hiermit der systolische pulmonalarterielle Druck (RVSP) abgeschätzt werden (Masuyama et al. 1986). Eine Refluxgeschwindigkeit über 3,4 m/s ist hochgradig verdächtig auf eine pulmonale Hypertonie. Die im Vier-Kammer-Blick gemessene TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) kann ebenso eine globale rechtsventrikuläre Funktionsstörung aufzeigen. Normwerte sind im Bereich von  $21 \pm 2,7$  mm anzunehmen, pathologische Werte liegen unter 16 mm (Forfia et al. 2006; Rudski et al. 2010).

Da die dopplersonografische Messung des Trikuspidalklappen-Reflux-Jets fehlerbehaftet sein kann, sind eine morphologische Beurteilung mit Bestimmung von Kammer- und Vorhofausmaßen sowie das Kontraktionsverhalten mit Bestimmung der rechtsventrikulären Flächenänderung (right ventricular fractional area change, RVFAC) weitere wichtige echokardiografische Parameter. Die Bestimmung der RVFAC erfolgt planimetrisch im 4-Kammerblick. Sie ist definiert als das prozentuale Verhältnis der Differenz von enddiastolischer und endsystolischer Fläche des rechten Ventrikels (RV), dividiert durch die enddiastolische Fläche des RV. Eine RVFAC unter 35% zeigt eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion an (Rudski et al. 2010).



**Abbildung 1** Schematisches Beispiel für die Bestimmung der RV-Flächenänderung (RVFAC);  
ES=Endsystolisch ED=Enddiastolisch, modifiziert nach (Rudski et al. 2010).

Ebenso hilft die Echokardiografie bei der Differentialdiagnose, ob eine linksventrikuläre Dysfunktion, Vitien oder Shunts ursächlich für eine pulmonale Hypertonie sind.

Wenn echokardiografisch eine Linksherzerkrankung ausgeschlossen werden kann, sollten strukturelle Lungenerkrankungen mittels Thorax-Röntgen, Lungenfunktion und ggf. „high-resolution“ (HR) -CT ausgeschlossen werden. Eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie sollte immer mittels Ventilations-Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Scan) ausgeschlossen werden. Während Patienten mit PAH kleine Inhomogenitäten der Perfusion zeigen, liegen bei Patienten mit CTEPH größere segmentale Perfusionsdefekte mit „mismatch“ zur Ventilation vor (Tunariu et al. 2007; Wilkens et al. 2010).

Sind differentialdiagnostische Ursachen der Symptomatik ausgeschlossen, ist die Rechtsherzkatheter-Diagnostik als Standard zur Diagnosesicherung und im Verlauf zur Therapieanpassung zu sehen (Galie et al. 2009). Neben der Bestimmung des pulmonalarteriellen Druckes (systolisch, diastolisch, Mitteldruck) ermöglicht der pulmonalarterielle Wedge-Druck (PAWP) die Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH. Weiterhin sollten der rechtsatriale Druck (RAP), der rechtsventrikuläre Druck (RVP) sowie der transpulmonale Gradient (TPG) bestimmt werden. Der TPG ergibt sich aus der Differenz zwischen pulmonalarteriellem Mitteldruck (PAPm) und pulmonalarteriellem Wedge-Druck. Eine Rechtsherzkatheter-Diagnostik sollte immer auch eine HZV-Messung, entweder mittels Thermodilutionsmethode oder Fick'schem Prinzip sowie die Bestimmung des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) beinhalten. Der PVR



errechnet sich nach der Formel  $PVR = (PAPm - PAWP) / HZV$ . Weiterhin kann eine Stufenoxymetrie mit Messung der Sauerstoffsättigungen systemisch- und pulmonal-arteriell sowie in der Vena cava superior, im rechten Vorhof und Ventrikel Hinweise auf Shuntvitien geben (Rosenkranz et al. 2011a).

Konnte mittels Rechtsherzkatheter eine pulmonale Hypertonie gesichert werden, sollte bei Patienten mit PAH in gleicher Sitzung eine Vasoreagibilitätstestung mittels inhalativem NO oder Iloprost (5µg über 5-10 Minuten) durchgeführt werden. Hierdurch können Patienten identifiziert werden, welche einer hochdosierten Therapie mittels Calciumantagonisten zugänglich sind. Sofern der PAPm nach Inhalation um mehr als 10 mmHg und unter 40 mmHg bei gleichbleibendem oder gebessertem HZV abfällt, ist von einem positiven Ergebnis zu sprechen (Rosenkranz et al. 2011a).

## **2.2. Sonografische Diagnostik des peripher-arteriellen Gefäßsystems**

### **2.2.1. Allgemeiner Überblick**

Durch Verbesserung der Ultraschallverfahren, insbesondere mit Hilfe hochauflösender Linearschallköpfe im Frequenzbereich von 7-12 MHz, ist es möglich geworden, nicht invasiv Struktur und Funktion großer Arterien in vivo zu untersuchen. Ein verbreitetes Verfahren zur Beschreibung der nativen Gefäßeigenschaften ist die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT). Die Bestimmung der IMT der Arteria carotis communis, als sonografisch gut zugängliches Gefäß, kommt insbesondere bei der Detektion atherosklerotischer Vorstufen zur Anwendung (Eleid et al. 2010). Sie gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall (O'Leary et al. 1999; Polak et al. 2011; Tsujimoto et al. 2011). Es kann hierbei zwischen dem Intima-Media-Komplex und der Adventitia differenziert werden. Die sonografisch bestimmte Intima-Media-Dicke stimmt sehr gut mit einer histologischen Untersuchung überein (Pignoli et al. 1986). Neben einer guten Validität konnte eine gute Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden (Riley et al. 1992).

Zur nichtinvasiven Messung der Steifigkeit von peripheren Arterien gibt es verschiedene Ansätze. Mit Hilfe der Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“) kann der Zeitunterschied der Pulswellenankunft an 2 möglichst weit entfernten Punkten des Gefäßsystems gemessen werden (Latham et al. 1985; O'Rourke et al. 2002). Problematisch ist hierbei allerdings die Bestimmung des Abstands beider Messpunkte, da die tatsächliche Arterienlänge nicht mit der äußeren Körpersilhouette gleichzusetzen ist (Mackenzie et al. 2002). Mit hochauflösendem Ultraschall steht auch hier eine sinnvolle Messmethode zur

Verfügung. Im M-Modus, in dem die Gefäßwandbewegung als zeitabhängige Kurve dargestellt werden kann, können kleine Unterschiede des Gefäßdurchmessers während des Herzzyklus aufgezeichnet werden. Es kann somit bei bekanntem systolischen und diastolischen Blutdruck die Nachgiebigkeit (compliance) sowie die Dehnbarkeit (distensibility) mit Hilfe verschiedener Indices ausgedrückt werden (Mackenzie et al. 2002; Laurent et al. 2006; van de Laar et al. 2009).

Zur sonografischen Erfassung der peripher-arteriellen Endothelfunktion wird seit längerer Zeit die Methode der flussvermittelten Vasodilatation („flow mediated dilation“- FMD) angewandt (Corretti et al. 2002).

### 2.2.2. Endothelabhängige flussvermittelte Vasodilatation

Unter endothelabhängiger flussvermittelter Vasodilatation versteht man eine Erweiterung peripherer arterieller Gefäße als Folge eines erhöhten arteriellen Blutflusses innerhalb des Gefäßes (Corretti et al. 2002). Grundlage waren Experimente in den 70er und Anfang der 80er Jahre von Furchgott und Zawadzki, in denen die Rolle von Endothelzellen und des Botenstoffes „Endothelium derived relaxing factor“, später als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert, bei der Relaxation von glatter Gefäßmuskulatur gezeigt wurde (Furchgott & Zawadzki 1980; Moncada et al. 1988). Im Jahre 1998 erhielt Furchgott für seine Arbeiten zu diesem Thema den Nobelpreis für Medizin (Snyder 2009). Eine erste grundlegende Veröffentlichung erfolgte im Lancet 1992 durch Celermajer, Deanfield und Mitarbeiter. Sie basierte auf einzelnen Beobachtungsstudien und zeigte, dass sich der Durchmesser peripherer Arterien nach einer distalen Ischämie verändert (Celermajer et al. 1992). Es konnte gezeigt werden, dass die Dilatationsfähigkeit mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist (Celermajer et al. 1992; Anderson et al. 1995). Die Technik der FMD gilt seitdem als Standardverfahren zur nichtinvasiven, sonografischen Erfassung der endothelialen Funktion (Thijssen et al. 2011).

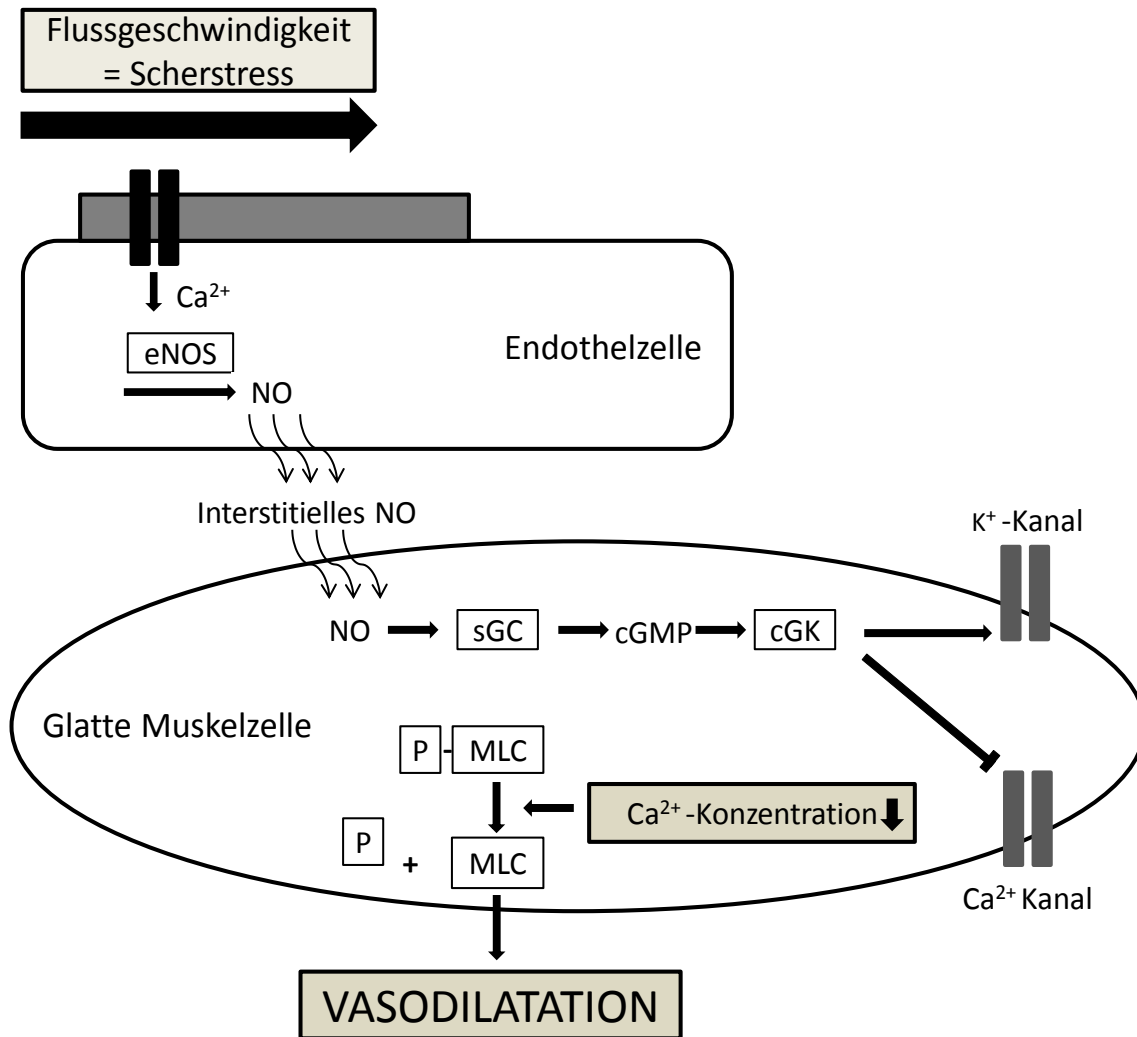
### **Mechanotransduktion und NO-Signalweg**

Grundlage der Vasodilatation ist ein Scher-Stress-Stimulus durch erhöhten Fluss an der luminalen Seite der Endothelzelle. Durch Deformation mechanosensitiver Zellmembranstrukturen, sowie spezieller mechanosensitiver  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle, kommt es zum Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen in die Endothelzelle (Pyke & Tschakovsky 2005; Thijssen et al. 2011). Dieser Vorgang wird als Mechanotransduktion bezeichnet. Die erhöhte intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration führt zur Aktivierung verschiedener Signalkaskaden. Haupteffekt ist die Stimulation der endothelialen NO-Synthetase (eNOS), wodurch die Bildung von

endotheliales NO erreicht wird (Joannides et al. 1995; Mullen et al. 2001; Corretti et al. 2002).

Endothelial gebildetes NO diffundiert in das Gefäßlumen, wo es an Hämoglobin gebunden wird (Hill et al. 2010). Außerdem erfolgt eine Diffusion in Interstitium und glatte Gefäßmuskelzellen, wo die lösliche Guanylat-Cyclase (sGC) stimuliert wird. Hierdurch kommt es zur Bildung von zyklischem Guanosin-Mono-Phosphat (cGMP) aus 5'-Guanosin-Tri-Phosphat (5'-GTP) (Derbyshire & Marletta 2012).

Zyklisches Guanosin-Mono-Phosphat fungiert als Mediator und wirkt durch Aktivierung der cGMP-abhängigen Kinasen (cGK) an vielfachen zellulären Signalkaskaden mit. In der glatten Gefäßmuskelzelle kommt es durch Aktivierung von  $K^+$ -Kanälen und Inhibition von  $Ca^{2+}$ -Kanälen zum Abfall der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration. Dies wiederum induziert die Dephosphorylierung von Myosin-Leichtketten (MLC) durch die MLC-Phosphatase. Der Effekt ist eine Relaxation der glatten Muskulatur mit entsprechender Vasodilatation (Le Sauzeau et al. 2000; Friebe & Koesling 2003). Abbildung 2 fasst den Ablauf der Mechanotransduktion mit den folgenden Signalkaskaden systematisch zusammen.



**Abbildung 2** Schematische Darstellung der Mechanotransduktion mit folgenden Signalkaskaden modifiziert nach (Joannides et al. 1995; Corretti et al. 2002; Friebe & Koesling 2003; Thijssen et al. 2011; Derbyshire & Marletta 2012). NO: Stickstoffmonoxid; eNOS: Endotheliale NO-Synthetase; sGC: lösliche Guanylatzyklase; cGMP: Zyklisches Guanosinmonophosphat; cGK: cGMP-abhängige Kinase; P: Phosphatgruppe; MLC: Myosin-Leichtkette

### 2.2.3. FMD bei Pulmonaler Hypertonie

Eine Dysregulation des pulmonalvaskulären Endothels ist integraler Bestandteil der multifaktoriellen Pathogenese bei pulmonaler Hypertonie (Humbert et al. 2004; Humbert 2010; Hassoun et al. 2009). Eine reduzierte Expression der endothelialen NO-Synthetase und der NO-Konzentration konnte in der pulmonalarteriellen Strombahn und in der systemischen Zirkulation gezeigt werden (Giaid & Saleh 1995; Cella et al. 2001; Yetik-Anacak & Catravas 2006). Durch Hemmung der Phosphodiesterase-5 (Sildenafil, Tadalafil)

und damit vermindertem cGMP-Abbau greift ein Haupttherapieansatz der PH an der NO-Signalkaskade an (Galie et al. 2005; Oudiz et al. 2012).

Über die periphere flussvermittelte Vasodilatation bei pulmonaler Hypertonie liegen jedoch bisher nur wenige Studien vor. Wolf et al. (2007) fanden bei der Subgruppe mit IPAH Hinweise für eine erniedrigte FMD der A. brachialis (Wolff et al. 2007). Friedmann et al. (2012) konnten bei einer zwischenzeitlich durchgeführten kleinen Pilotstudie an 13 Kindern mit IPAH ebenso eine erniedrigte FMD beobachten (Friedman et al. 2012). In diesen Studien erfolgte jedoch nur eine Beobachtung des peripheren Gefäßdurchmessers. Die für die Gefäßreaktion relevanten peripheren Flussverhältnisse wurden nicht beschrieben.

### **2.3. Neurohumorale Biomarker bei pulmonaler Hypertonie und endothelialer Dysfunktion**

Neben nichtinvasiver Diagnostik ist für die kardiovaskuläre bzw. endotheliale Forschung seit Jahren zunehmend die Identifizierung zirkulierender Biomarker von Interesse. Neurohumorale und vasoaktive Substanzen bzw. ihre jeweiligen Vorstufen stehen neben dem bereits erwähnten NO im Focus. Eine Imbalance zwischen vasodilatativen (Prostazyklin, NO, natriuretische Peptide) und vasokonstriktiven (Endothelin, Thromboxan-A, Vascular Endothelial Growth Factor) Mediatoren ist neben morphologischen Veränderungen der Lungenstrombahn an der Pathogenese der PH beteiligt (Humbert et al. 2004; Hassoun et al. 2009). Das folgende Kapitel zeigt eine Aufstellung wichtiger biologischer Marker.

#### **Brain natriuretic peptide (BNP) und NT-pro-BNP**

Brain natriuretic peptide wurde 1988 erstmals in Schweinehirnen entdeckt (Sudoh et al. 1988). Es wird ebenso in kardialen Myozyten des Ventrikels synthetisiert und bei Wanddehnung freigesetzt. Das N-terminale Präcursor-Protein NT-pro-BNP hat eine längere Halbwertszeit und wird daher zur Quantifizierung im Blut dem BNP selbst vorgezogen (Seino et al. 2004). Bei der Diagnostik einer rechtsventrikulären Dysfunktion hat BNP bzw. NT-pro-BNP eine hohe Relevanz im klinischen Alltag. BNP-Konzentrationen über 150pg/ml können bereits auf eine schlechte Prognose einer Rechtsherzinsuffizienz hindeuten (Nagaya et al. 2000). Bei pulmonaler Hypertonie konnte eine Korrelation mit funktionellen Parametern (z.B. 6-Minuten-Gehtest) sowie der Schwere der Erkrankung gezeigt werden (Leuchte et al. 2004; Andreassen et al. 2006; Blyth et al. 2007). In den Algorithmen der klinischen PH-Leitlinien ist

NT-pro-BNP daher bereits fest integriert und sollte zur Risikostratifizierung sowie Verlaufsbeurteilung herangezogen werden (Galie et al. 2009).

### **Atriales natriuretisches Peptid (ANP) und MR-pro-ANP**

Atriales natriuretisches Peptid besteht aus einer Sequenz von 28 Aminosäuren und wurde erstmals 1981 entdeckt (Bold et al. 1981). Es wird hauptsächlich in den Vorhöfen des Herzens gebildet. Nach Speicherung in Granula wird es über Exozytose freigesetzt. ANP führt als endokrine Antwort auf atriale Dehnungsreize durch Hypervolämie zu einer Erhöhung der renalen Natrium- und Wasserexkretion (Bold et al. 2001). Durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es neben der Verminderung von Durst und Erzeugung von Salzhunger zur Vasodilatation (Zeeuw et al. 1992; Dietz 2005). Die Wirkung natriuretischer Peptide wird über membranständige Rezeptoren vermittelt. In Folge der Rezeptorbindung wird eine membranständige Guanylatcyklase A aktiviert, die analog Abbildung 2 zur Erhöhung der intrazellulären Spiegel von cGMP führt. Dies hat eine Aktivierung von Proteinkinase G zu Folge, die wachstumsinhibierende, antiproliferative und permeabilitätssteigernde Wirkungen vermittelt (Zeeuw et al. 1992). Für die Erhöhung der Membranpermeabilität ist in erster Linie eine Veränderung der endothelialen Glykocalix ursächlich zu sehen (Wijeyaratne & Moulton 1993; Bruegger et al. 2005). In der Synthese von ANP wird zunächst das aus 126 Aminosäuren bestehende biologisch inaktive Propeptid pro-ANP gebildet. Durch eine Endoprotease wird das biologisch aktive C-terminale Fragment abgespalten (Piechota et al. 2008). Der N-terminale Teil des pro-ANP, (NT-pro-ANP), besitzt eine längere Halbwertszeit und ist sinnvoller als Marker zu verwenden (Yandle et al. 1986; Buckley et al. 1999; Piechota et al. 2008). Zur Detektion dienen Antikörper, die gegen MR-pro-ANP, einen mittleren Teil des NT-pro-ANP gerichtet sind (Morgenthaler et al. 2004).

Erhöhte Spiegel an ANP konnten analog zu BNP bei arteriellem Hypertonus mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie sowie auch symptomloser Linksherzinsuffizienz nachgewiesen werden (Lerman et al. 1993; Irzmański et al. 2007). Bei pulmonaler Hypertonie war ANP im Vergleich zu BNP relativ selten Gegenstand klinischer Studien, zeigte jedoch in diesen Fällen mit BNP tendenziell vergleichbare Ergebnisse (Morice et al. 1990; Yap et al. 2004). Ebenso konnte bei PH-Patienten eine Korrelation mit Parametern der Rechtsherzfunktion, dem pulmonalvaskulären Widerstand und dem HZV in Pilotstudien gezeigt werden (Wiedemann et al. 2001).

## Endothelin und C-terminales-pro-Endothelin (CT-pro-ET)

Das 1988 entdeckte Endothelin-1 ist ein Polypeptid, bestehend aus 21 Aminosäuren. Es gilt als einer der stärksten Vasokonstriktoren (Yanagisawa et al. 1988). Endothelin-1 entsteht aus dem größeren Präcursor Peptid Prä-Pro-Endothelin-1, aus dem zunächst durch proteolytische Aktivität das biologisch inaktive Big-Endothelin-1 (big-ET-1) gebildet wird. Durch das Endothelin-Konversionsenzym (ECE), eine Metalloproteinase der Endothelzellmembran, entsteht schließlich aus big-ET-1 das Endothelin-1 (Kimura et al. 1989; Inoue et al. 1989; Yanagisawa & Masaki 1989; Xu D et al. 1994).

Endothelin-1 wirkt auf glatte Gefäßmuskelzellen durch Bindung an zwei verschiedene ET-1-Rezeptoren, den ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor. Durch Aktivierung über eine Inositol-3-Phosphat-(IP<sub>3</sub>) Kaskade erfolgt nach ET<sub>A</sub>-Rezeptoraktivierung eine Erhöhung der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration mit folgender Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (Takuwa et al. 1990). Eine Aktivierung des ET<sub>B</sub>-Rezeptors bewirkt hingegen eine NO-vermittelte Vasodilatation (Hirata et al. 1993; Benigni & Remuzzi 1999). Endothelin-1 ist weiterhin ein potenter Wachstumsfaktor für Fibroblasten und wirkt chemotaktisch innerhalb der Lungenstrombahn, wodurch der Remodeling-Prozess gesteigert wird (Takuwa et al. 1989; Peacock et al. 1992). Weiterhin stimuliert Endothelin-1 die ANP-Transkription und Sekretion (Levin et al. 1991). ANP hingegen inhibiert die Synthese und Freisetzung des Endothelins (Fujisaki et al. 1995). ANP ist demnach als negatives Feedback bei zunehmender Vasokonstriktion zu sehen.

Die Blockade durch Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) gilt als ein Meilenstein in der Therapie der pulmonalen Hypertonie. Während nicht selektive ERA wie Bosentan eine duale Rezeptorblockade bewirken, interagieren selektive ERA wie Ambrisentan lediglich mit dem ET<sub>A</sub>-Rezeptor. Eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, des klinischen Schweregrades der Erkrankung sowie eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter konnte in randomisierten Studien gezeigt werden (Barst et al. 2009). Ein eindeutiger Vorteil für eine selektive ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Blockade konnte in randomisierten Studien bisher noch nicht dokumentiert werden.

## 2.4. Ziele und Fragestellung dieser Arbeit

Wesentliche Pathomechanismen beim Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie sind Veränderungen der Endothelfunktion sowie eine Dysbalance vasokonstriktorischer und dilatierender Mediatoren in der pulmonal-arteriellen Strombahn. Über die Endothelfunktion peripherer Gefäße bei PH-Patienten liegen bisher nur wenige Daten vor. Ziel dieser Arbeit ist

es, die Endothelfunktion peripher-arterieller Gefäße bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu charakterisieren.

Standardmethode zur nichtinvasiven Erfassung der Endothelfunktion ist die flussabhängige Vasodilatation (Corretti et al. 2002).

Im ersten Teil dieser Untersuchungen wurden die arteriellen Flusseigenschaften sowie insbesondere die für die Gefäßreaktion verantwortlichen peripheren Flussänderungen nichtinvasiv erfasst. Die rechts- und linkskardiale Funktion sollte nichtinvasiv erhoben werden. Weiterhin wurden MR-pro-ANP als kardialer Insuffizienzmarker und CT-pro-Endothelin als vasokonstriktorisches Mediator bestimmt. Folgenden Fragestellungen wurde nachgegangen:

1. Weisen Patienten mit pulmonaler Hypertonie Unterschiede in der flussabhängigen Dilatation im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis und der (rechts)kardialen Funktion bzw. den Markern MR-pro-ANP oder CT-pro-Endothelin?
3. Zeigen Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Gesunden sonografisch erfassbare Unterschiede in den nativen Eigenschaften der Arteria carotis communis?
4. Ist die Methode der FMD als direkter Marker der peripher-arteriellen Endothelfunktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sinnvoll anzuwenden?



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Allgemeiner Studienablauf und Patientenkollektiv**

In dieser Studie wurden von Dezember 2009 bis August 2011 insgesamt 27 Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersucht. 11 Patienten hatten eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH, Dana-Point I). 16 Patienten litten an chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH, Dana-Point IV). Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in der Schwerpunktambulanz für pulmonale Hypertonie sowie auf den Stationen der Medizinischen Klinik V (Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin) des Universitätsklinikums des Saarlandes. Alle geplanten Ambulanztermine waren Routinekontrollen. Der Grund des elektiven stationären Aufenthaltes war die Operabilitätsabklärung zur pulmonalen Thrombendariektomie bei Patienten mit CTEPH. Keiner der aus dem stationären Umfeld eingeschlossenen Patienten war aufgrund akuter klinischer Verschlechterung oder kardialer Dekompensation stationär aufgenommen worden.

Eine Patientin mit CTEPH wurde aufgrund eines nachträglich festgestellten stattgehabten Schlaganfallereignisses der Arteria cerebri media aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Als Kontrollgruppe wurden 15 gesunde Nichtraucher (< 2 packyears) ohne internistische Vorerkrankungen bzw. kardiovaskuläres Risikoprofil eingeschlossen, die eine dem Patientenkollektiv angepasste Alters- und Geschlechtsverteilung aufwiesen. Eine Kontroll-Probandin wurde aufgrund nebenbefundlich festgestellter artherosklerotischer Plaquebildung der A. carotis communis ausgeschlossen.

Vor Beginn der Studie gaben alle Patienten und Kontroll-Probanden nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Einverständniserklärung. Es lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes zur Durchführung der Studie vor.

#### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten**

In die Studie eingeschlossen wurden lediglich Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), die keine weiteren kardiovaskulären Erkrankungen hatten. Als kardiovaskuläre Erkrankungen und damit als Ausschlusskriterien wurden ein stattgehabter Myokardinfarkt, Angina pectoris, periphere arterielle Verschlusskrankheit, operative oder interventionelle koronare

Revaskularisationen, Schlaganfall, bekannte Gefäßstenosen bzw. Interventionen der extracraniellen hirnversorgenden Gefäße oder Thrombendarteriektomien sowie peripherarterielle Operationen oder Interventionen definiert. Patienten mit aktivem oder stattgehabtem Nikotinkonsum von mehr als 2 „packyears“ wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso wurden keine Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen in die Studie aufgenommen.

Alle Patienten waren volljährig. Hinsichtlich ethnischer Abstammung war bei einer Patientin (PAH, Dana-Point I) ein Elternteil asiatischer Herkunft, alle weiteren Probanden waren kaukasischer Abstammung.

### **3.3. Charakterisierung des Patientenkollektivs**

#### **3.3.1. Erfassung von basischarakteristischen Daten der Patienten**

Am Untersuchungstag wurden das Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße ermittelt. Aus Körpergewicht (kg) und Körpergröße (cm) wurde die Körperoberfläche nach Dubois errechnet (DuBois & DuBois 1916). Es wurde der systolische und diastolische Blutdruck (in mmHg) in Ruhe am linken Arm mit einer handelsüblichen Manschette nach Riva-Rocci gemessen.

Anhand standardisierter Erhebungsbögen wurden am Untersuchungstag weiterhin für die Endothelfunktion relevante Medikamente sowie die funktionelle Belastbarkeit (WHO functional class) festgehalten (Galie et al. 2009).

#### **3.3.2. Erfassung invasiver hämodynamischer Parameter der Patienten**

Bei allen untersuchten Patienten war im Rahmen der klinischen Routinediagnostik in der Schwerpunktambulanz für pulmonale Hypertonie und der pneumologischen Normalstationen eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung im zeitlichen Abstand von maximal einem Jahr zum Untersuchungstermin durchgeführt worden. Diese wurde in die spätere Auswertung retrospektiv mit einbezogen.

### 3.4. Sonografische Untersuchungsmethoden und Messgrößen

#### 3.4.1. Allgemeine äußere Untersuchungsbedingungen

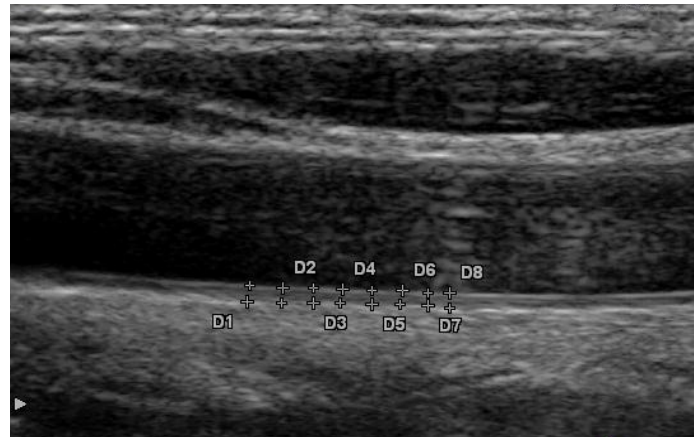
Um möglichst standardisierte Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten, mussten alle Studienteilnehmer ausgeruht zum Untersuchungstermin erscheinen. Voraussetzung war, dass alle Studienteilnehmer am Untersuchungstag keine sportliche Betätigung absolvierten. Ebenso hatten alle Studienteilnehmer auf einen Koffeinkonsum bis 4 Stunden vor Untersuchungszeitpunkt verzichtet. Bei allen stationären Patienten konnte eine Teilnahme nur erfolgen, wenn mindestens 1 Tag vor dem Untersuchungstermin keine invasiven Untersuchungen wie z.B. Herzkatheter erfolgten.

Die sonografischen Untersuchungen wurden in einem abgedunkelten und klimatisierten Sonografie-Raum durchgeführt. Als Ultraschallgerät stand ein EUB 8500 der Fa. Hitachi Medical systems (Japan) zur Verfügung.

Alle Untersuchungen wurden in liegender Position nach mindestens 3-minütiger Ruhephase durchgeführt. Zur Erfassung der Gefäßparameter diente ein EUP-L54M Linear-Schallkopf (6,0-13,0 MHz, Hitachi Medical systems). Zur Durchführung der transthorakalen Echokardiografie diente ein EUP-S50A Sektor-Schallkopf (2,0-4,0 MHz, Hitachi Medical systems). Für alle Untersuchungen war aufgrund der notwendigen EKG-Triggerung ein stabiler Sinusrhythmus am Untersuchungstag Voraussetzung. Alle sonografisch und echokardiografisch erhobenen Parameter wurden in Papierform und digital im DICOM-Format gespeichert.

#### 3.4.2. Erfassung der Intima-Media-Dicke

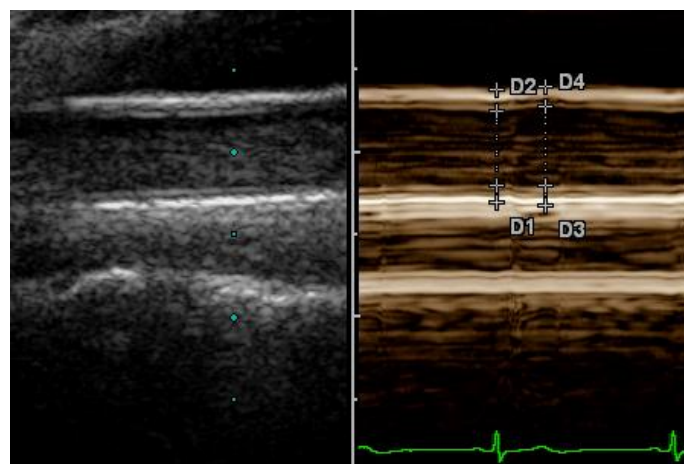
Zur Beurteilung der nativen Beschaffenheit der Gefäßwand wurde die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bestimmt. Es erfolgte eine Orientierung an dem „Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus“ (Touboul et al. 2007). Für die Messungen wurde der Proband mit leicht überstreckter und zur Gegenseite rotierter HWS gelagert. Es erfolgte zunächst die B-Modus Darstellung und Beurteilung der linken Arteria carotis communis im Querschnitt. Anschließend wurde die Bifurkation der Arterie aufgesucht und das Gefäß von hier an im Längsschnitt dargestellt (Bond et al. 1989; Touboul et al. 2007). Als Messbereich wurde der Abstand zwischen erstem und zweitem Schallreflex der Gefäßhinterwand gewählt. Der erste Schallreflex bildet die Grenzfläche zwischen Gefäßlumen und Tunica intima, der zweite Grenzreflex die Grenzfläche zwischen Tunica media und Adventitia. Es wurden jeweils 8 Messpunkte gesetzt und der Mittelwert bestimmt (vgl. Abb. 3).



**Abbildung 3** Darstellung der Arteria carotis communis einer gesunden Probandin mit Bestimmung der Intima-Media-Dicke

### 3.4.3. Bestimmung von Steifigkeits- und Dehnbarkeitsindices der Arteria carotis communis

Für die Erfassung dieser Gefäßeigenschaften verblieb der Schallkopf in gleicher Position wie zur Intima-Media-Dickenbestimmung. Es erfolgte in dieser Position eine Darstellung des Gefäßes im M-Modus. Hierdurch kann die Gefäßwandbewegung als zeitabhängige Kurve dargestellt werden. Mit Hilfe der EKG-Triggerung wurden der enddiastolische sowie der systolische Innen- und Außen-Durchmesser der A. carotis communis bestimmt (Laurent et al. 2006; van de Laar et al. 2009) (vgl. Abb 4).



**Abbildung 4** Darstellung der Arteria carotis communis einer gesunden Probandin zur Messung der Gefäßwandbewegung als zeitabhängige Kurve im M-Modus

Folgende Indices wurden anhand entsprechender Formeln berechnet (Laurent et al. 2006; van de Laar et al. 2009):

Die diastolische Gefäßfläche (A) berechnete sich aus dem diastolischen Innendiameter (diasDia).

$$\text{Fläche diastolisch (A) [mm}^2\text{]} = \frac{\pi}{4} \times (\text{diasDia})^2$$

Anhand der Differenz von systolischem (sysDia) und diastolischem Innendiameter (diasDia) wurde die schlagbezogene Diameter-Änderung ( $\Delta$  Dia) bestimmt:

$$\text{Diameteränderung } (\Delta \text{ Dia}) [\text{mm}] = (\text{sysDia}) - (\text{diasDia})$$

Analog hierzu berechnete sich die schlagbezogene Flächenänderung ( $\Delta$  A)

$$\text{Flächenänderung } (\Delta A) [\text{mm}^2] = \frac{\pi((\text{sysDia})^2 - (\text{diasDia})^2)}{4}$$

Anhand des diastolischen Außen-Diameters (diasADia) und des diastolischen Innendiameters (diasDia) ließ sich die diastolische Querschnittsfläche der Arterienwand „wall cross sectional area“ (WCSA) berechnen.

$$\text{wall cross sectional area (WCSA) [mm}^2\text{]} = \frac{\pi((\text{diasADia})^2 - (\text{diasDia})^2)}{4}$$

Bei zuvor bestimmtem systolischem (RRsys) und diastolischem (RRdia) Blutdruck errechneten sich der  $\beta$ -Stiffnessindex ( $\beta$ -Stiff) sowie der Distensionskoeffizient (DC).

$$\beta - \text{Stiffnessindex } (\beta - \text{Stiff}) [-] = \frac{\ln((\text{RRsys}) - (\text{RRdia}))}{(\Delta \text{ Dia})/(\text{diasDia})}$$

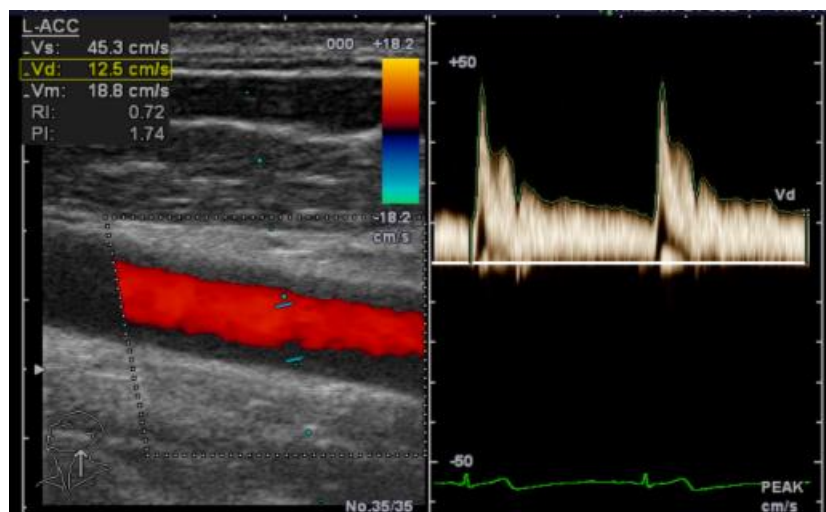
$$\text{Distensionskoeffizient (DC) [kPa}^{-1}\text{]} = \frac{\Delta A}{A \times ((\text{RRsys}) - (\text{RRdia}))}$$

Aus dem Distensionskoeffizienten sowie der zuvor bestimmten diastolischen Querschnittsfläche der Arterienwand wurde der Young's elastische Modulus ( $E_{inc}$ ) berechnet.

$$Young's \text{ elastischer Modulus } (E_{inc}) [kPa] = \frac{3(1 + \frac{A}{WC SA})}{DC}$$

#### 3.4.4. Duplexsonografische Erfassung arterieller Flussgeschwindigkeiten

Die Flusseigenschaften von A. carotis communis und A. brachialis wurden mittels eines kontinuierlichen Dopplersignals duplexsonografisch visualisiert. Hierdurch konnten mit Hilfe der EKG-Triggerung der systolische Fluss ( $V_s$ ), der diastolische Fluss ( $V_d$ ) sowie mit Hilfe des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI) der mittlere Fluss ( $V_m$ ) bestimmt werden (Vgl. Abb. 5).

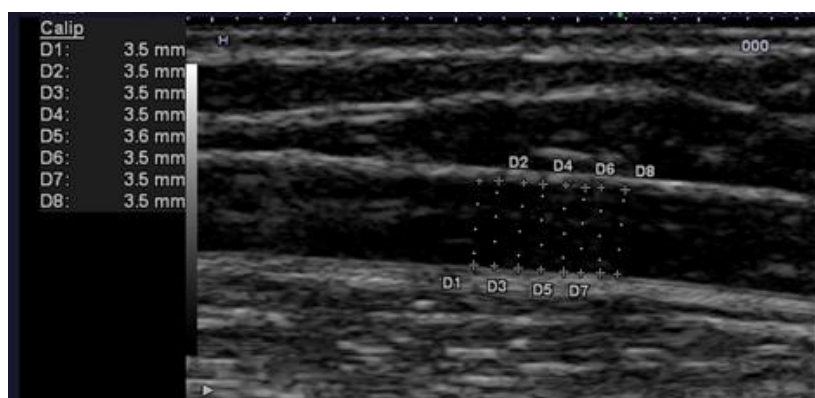


**Abbildung 5** Duplexsonografische Darstellung der Arteria carotis communis eines gesunden Probanden zur Bestimmung der arteriellen Flussgeschwindigkeiten nach der Dopplergleichung

### 3.5. Bestimmung der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis

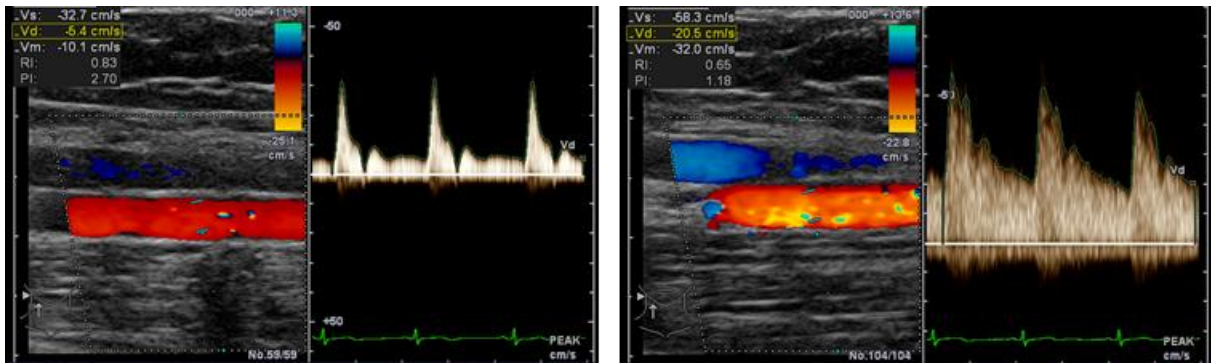
Für die sonografischen Messungen der Gefäßdiameter wurde der Arm des Probanden entspannt in 30° Abduktionshaltung gelagert. Die rechte Arteria brachialis wurde zuerst ca. 7-10 cm oberhalb der Cubitalregion sonografisch dargestellt und eine geeignete Position zur Darstellung der Doppler-Grenzreflexe an Vorder- und Hinterwand der Arterie eingestellt. Nach Positionsmarkierung verblieb der Schallkopf während der gesamten Untersuchung in dieser Position. Nach Bestimmung von systolischer, diastolischer und mittlerer Flussgeschwindigkeit (analog zu Kapitel 3.4.4.) unter Ruhebedingungen, erfolgte bei eingestelltem Zoom die Messung des Arterien durchmessers mit Hilfe der Intima-Grenzreflexe. Es wurden jeweils 8 Messpunkte gesetzt und der Mittelwert bestimmt (vgl. Abb. 6).

Aufgrund der pulsatischen Schwankungen des Durchmessers während des Herzzyklus wurden alle Messungen EKG-getriggert enddiastolisch durchgeführt (R-Zacke der EKG-Ableitung).



**Abbildung 6** Sonografische Messung des Durchmessers der Arteria brachialis dexter mit Hilfe des Intima-Grenzreflexes

Zur Erzeugung einer passageren Ischämie distal der Messregion wurde eine zuvor am proximalen Unterarm positionierte Blutdruckmanschette ohne Positionsveränderung des Schallkopfes auf deutlich suprasystolische Druckwerte (> 270 mmHg) für genau 3 Minuten mit Luft insuffliert. Unmittelbar nach Abklingen der Manschettenokklusion erfolgte die erneute duplexsonografische Bestimmung von systolischer, diastolischer und mittlerer Flussgeschwindigkeit (analog zu Kapitel 3.4.4.) unter reaktiven Hyperämiebedingungen (vgl. Abb. 7).



**Abbildung 7** Duplexsonografische Darstellung der veränderten Flussgeschwindigkeiten der Arteria brachialis eines gesunden Probanden in Ruhe und nach erzeugter Hyperämie durch 3-minütige Manschetten-Okklusion distal der Arteria brachialis

Bezogen auf den jeweiligen Ausgangsfluss (unter Ruhebedingungen) wurden die relativen Flussänderungen für jede Messung bestimmt:

$$\text{Relative Flussänderung [\%]} = \frac{\text{Fluss (Hyperämie)} - \text{Fluss (Ruhe)}}{\text{Fluss (Ruhe)} \times 100}$$

Die anschließende Messung der flussabhängigen Dilatation erfolgte exakt 60 Sekunden nach Beendigung der distalen Gefäßokklusion. In diesem Zeitintervall ist von der maximalen Diameterveränderung auszugehen, da die Scher-Stress bedingte NO-Freisetzung innerhalb dieses Zeitfensters ihr Maximum erreicht (Corretti et al. 2002). Die Messung der Diameteränderung erfolgte erneut mit jeweils 8 Messpunkten zur Mittelwertbestimmung.

Die Berechnung der für die Gefäßveränderung verantwortlichen Scherraten erfolgte mit folgenden Formeln, adaptiert nach (Corretti et al. 2002; Thijssen et al. 2011):

$$\text{Scherrate (Ruhe)} [10 \times \text{sec}^{-1}] = \frac{\text{Flussgeschwindigkeit (Ruhe)} [\text{cm/sec}]}{\text{Diameter (Ruhe)} [\text{mm}]}$$

$$\text{Scherrate (Hyperämie)} [10 \times \text{sec}^{-1}] = \frac{\text{Flussgeschwindigkeit (Hyperämie)} [\text{cm/sec}]}{\text{Diameter (Hyperämie)} [\text{mm}]}$$

$$\text{Scherratenänderung} [10 \times \text{sec}^{-1}] = \text{Scherrate (Ruhe)} - \text{Scherrate (Hyperämie)}$$



$$\text{Relative Scherratenänderung [\%]} = \frac{\text{Scherratenänderung}}{\text{Scherrate (Ruhe)} \times 100}$$

### 3.6. Bestimmung echokardiografischer Parameter

Im Anschluss an die Vermessung der peripheren Gefäße erfolgte am Untersuchungstag eine transthorakale Echokardiografie entsprechend den nationalen und internationalen Richtlinien (Hagendorff 2008; Rudski et al. 2010). Hierdurch wurden die links- sowie rechtskardiale Funktion exakt charakterisiert, insbesondere konnten relevante Linksherzerkrankungen der Probanden ausgeschlossen werden. Die Untersuchungen wurden in Linksseitenlage mit EKG-Triggerung durchgeführt. Bei allen Studienteilnehmern lag zum Untersuchungszeitpunkt ein stabiler Sinusrhythmus vor.

Es erfolgten folgende standardisierte Schnitte:

- Parasternal lange und kurze Achse in M-Modus und B-Modus
- Apikaler 2-, 3-, 4- und 5-Kammerblick im B-Modus
- Beurteilung der linksventrikulären Funktion nach Teichholz im M-Modus, bzw. nach der Scheibchen-Summationsmethode biplan nach Simpson
- Beurteilung von eventuellen Klappenstenosen oder -Insuffizienzen im Farbduplex, Pulsed Wave (PW)- und Continuous Wave (CW)- Doppler

Die statistische Auswertung wurde auf folgende echokardiografische Parameter beschränkt:

Im M-Modus:

- IVSd            Interventrikuläres Septum diastolisch
- IVSs            Interventrikuläres Septum systolisch
- LVEDd        Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser diastolisch
- LVEDs        Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser systolisch
- FS             Linksventrikuläre Verkürzungsfraction („fractional shortening“)
- LV-EF (M-M) Linksventrikuläre Ejektionsfraction (Teichholz)
- TAPSE        Tricuspid anular plane systolic excursion (4 Kammer-Blick)

Im B-Modus:

- LVEVd        Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen diastolisch
- LVEVs        Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen systolisch
- LVAd        Linksventrikuläre Fläche diastolisch
- LV-SV        Linksventrikuläres Schlagvolumen
- LV-EF (B-M) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Simpson)
- LAAd        Linksatriale Fläche, diastolisch
- RAAd        Rechtsatriale Fläche, diastolisch
- RVAd        Rechtsventrikuläre Fläche, diastolisch
- RVAs        Rechtsventrikuläre Fläche, systolisch
- RVFAC        Right ventricular fractional area change
- RV-length    Rechtsventrikulärer Längsdurchmesser
- RVIDd-base   Rechtsventrikulärer Querdurchmesser basal
- RVIDd-mid    Rechtsventrikulärer Querdurchmesser Mitte

### **3.7. Bestimmung der Serumkonzentrationen von MR-pro-ANP und CT-pro-Endothelin**

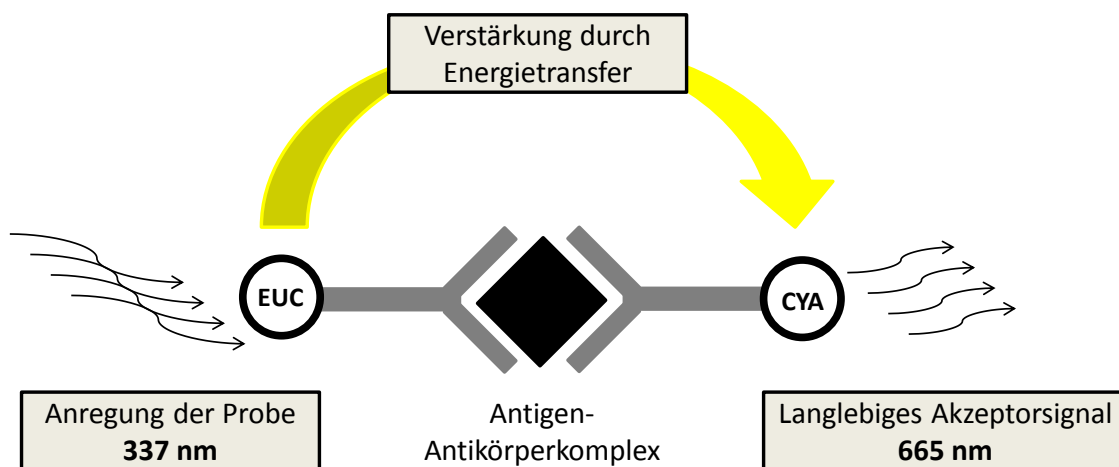
Alle Studienteilnehmer erhielten nach den sonografischen Messungen eine periphere venöse Blutentnahme mittels Standard-Serum-Monovetten. (Saarstedt S-Monovette, 7.5 ml, No-Ref:01.1602.001). Die Serum-Blutproben wurden bei 2°C und 1800g für 20 Minuten abzentrifugiert (Hettich Rotixa/P). Der Serumüberstand wurde in Polypropylene Cryotubes pipettiert. (Nunc cryotube Vials, 1,8ml No-Ref:347627) und bei -20°C bis zur Analyse tiefgefroren.

Die Bestimmung der Konzentrationen der einzelnen Marker erfolgte mittels der „Time Resolved Amplified Cryptate Emission“ (TRACE) Technologie mit Hilfe immuno-luminometrischer Assays der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland). Verwendet wurde das automatisierte B.R.A.H.M.S. KRYPTOR compact Random-Access-Immunoassay-System.

### 3.7.1. Time resolved amplified cryptate emission (TRACE) Technologie

Die TRACE-Technologie ermöglicht eine vollautomatisierte immunologische Messung in homogenen Phasen ohne Separierungs- und Zwischenschritte: Die Methode basiert auf einem nicht-strahlenden Energietransfer des Donator-Fluorophors Europium Cryptate (EuC) auf den Akzeptor, Cyanine 5 (Cy5). Der Energietransfer hängt von der Entfernung der beiden Fluorophore zueinander ab und wird in einem Immuno-Sandwich-Assay genutzt, um Konzentrationen eines Antigens zu bestimmen (Caruhel et al. 2009).

EuC und Cy5 sind hierbei jeweils an spezifische Antikörper gebunden. Ist das Donatormolekül (EuC) in einem Antigen-Antikörper-Komplex mit dem Akzeptormolekül (Cy5) verbunden und wird es bei 337nm angeregt, kommt es zum Energietransfer auf Cy5, welches wiederum ein langlebiges Signal bei 665nm emittiert. Ungebundene Akzeptormoleküle emittieren hingegen ein kurzlebiges Fluoreszenzsignal. Durch eine zeitverzögerte Erfassung des Signals kann somit zwischen freien und gebundenen Akzeptormolekülen unterschieden werden. Es erfolgt somit eine absolut spezifische und quantitative Erfassung des Immunkomplexes. (vgl. Abb. 8).



**Abbildung 8** Schematische Darstellung der TRACE-Technologie modifiziert nach (Caruhel et al. 2009), B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland).

EuC: Donator-Fluorophor Europium Cryptate; CYA: Akzeptor Cyanine 5

Die Vorbereitung von Reagenzien und Probenmaterial sowie die Analytik erfolgten entsprechend der Herstellerangaben der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland).

### 3.8. Statistische Auswertung

Die elektronische Datenerfassung erfolgte tabellarisch mittels MS-Excel 2010 (Microsoft, USA). Anschließend wurden die Daten zur statistischen Auswertung in die Statistik-Software Statistica, Vers. 6.1 (StatSoft Inc., USA) übertragen.

Falls nicht anders angegeben wurden die Daten als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Ausgeschlossen wurden stetige Daten außerhalb eines Intervalls von drei Standardabweichungen um den Mittelwert (MW  $\pm$  3SD).

Nominale Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei stetigen Daten erfolgte zuerst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei gegebener Normalverteilung erfolgte die Prüfung auf Homogenität der Varianzen durch den Levene-Test. Waren die Kriterien für eine parametrische Testung erfüllt, wurde zum Vergleich von zwei Gruppen der ungepaarte t-Test durchgeführt. Zum Vergleich von mehr als 2 Gruppen wurde eine einfaktorielle Varianz-Analyse (one-way ANOVA) durchgeführt. Wurde bei einer Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgte anschließend der Fisher's LSD-Test zur post-hoc-Analyse. Waren die Kriterien zur Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, wurde als entsprechendes nichtparametrisches Analyseverfahren der Kruskal-Wallis bzw. Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Zur Zusammenhangsanalyse wurde bei gegebener Normalverteilung die Produkt-Moment Korrelation nach Pearson angewendet. Bei nicht normal verteilten Daten erfolgte eine Korrelationsanalyse mit Bildung des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten.

Bei allen statistischen Testverfahren wurde das Signifikanzniveau als  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienkollektiv

Insgesamt wurden 26 Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeschlossen und ausgewertet. 15 Patienten litten an chronisch tromboembolischer pulmonaler Hypertonie (DanaPoint IV, CTEPH), 11 an pulmonal arterieller Hypertonie (DanaPoint I, PAH). Zum Vergleich diente ein in Bezug auf Alter und Geschlecht angepasstes Kontrollkollektiv mit 14 gesunden Probanden. Tabelle 2 zeigt die Basischarakteristika der einzelnen Gruppen.

		Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
<b>Anzahl</b>	[n]	14	26	11	15
<b>Alter</b> [Min-Max]	[Jahre]	50,35 ± 15,50 [31-62]	55,46 ± 15,50 [19-79]	50,36 ± 16,42 [19-71]	59,20 ± 14,17 <sup>b</sup> [34-79]
<b>Geschlecht</b>	[m/w]	5 / 9	6 / 20	3 / 8	3 / 12
<b>weiblich</b>	[%]	64	77	73	80
b: p< 0,05 CTEPH vs. PAH					

**Tabelle 2** Basischarakteristika der Studienteilnehmer

Das mittlere Alter des gesamten Studienkollektivs lag bei 53,67 ± 13,4 Jahren. Die Patienten waren 55,46 ± 15,5 Jahre alt, das Kontrollkollektiv war im Mittel 50,35 ± 15,5 Jahre alt. Bei nicht gegebener Normalverteilung zeigte sich in nicht-parametrischen Testverfahren, dass kein signifikanter Altersunterschied der jeweiligen Patientengruppen gegenüber der Kontrollgruppe vorlag. Die CTEPH-Patienten waren im Durchschnitt älter als die PAH-Patienten (59,20 ± 14,17 vs. 50,36 ± 16,42 Jahre, p=0,04).

In allen Gruppen lag eine Dominanz des weiblichen Geschlechts vor. Für die Geschlechterverteilung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Bei 10 der Patienten mit CTEPH wurde die Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie (PEA) gestellt.

#### 4.1.1. Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer

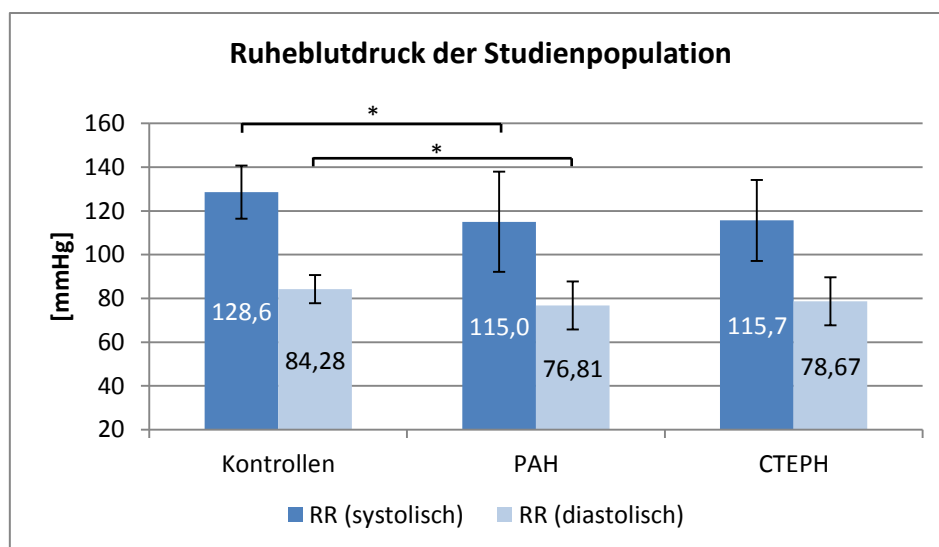
Tabelle 3 zeigt die anthropometrischen Daten der Studienteilnehmer. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Gewicht, Körpergröße und -oberfläche.

		Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
Parameter		MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
Gewicht	[kg]	68,79 ± 14,84	75,25 ± 16,65	75,06 ± 14,16	75,40 ± 16,65
Größe	[cm]	167,50 ± 9,48	165,26 ± 7,81	166,82 ± 7,41	164,13 ± 7,81
KÖF	[m <sup>2</sup> ]	1,76 ± 0,21	1,78 ± 0,23	1,78 ± 0,24	1,79 ± 0,26
Herzfrequenz	[1/min]	63,37 ± 11,47	74,04 ± 11,58 <sup>a</sup>	72,26 ± 9,49 <sup>(a)</sup>	75,22 ± 11,58 <sup>a</sup>
RR (systolisch)	[mmHg]	128,57 ± 12,16	115,38 ± 18,54 <sup>a</sup>	115,00 ± 22,91 <sup>a</sup>	115,67 ± 18,54
RR (diastolisch)	[mmHg]	84,28 ± 6,46	77,88 ± 10,97 <sup>(a)</sup>	76,81 ± 11,01 <sup>a</sup>	78,67 ± 10,97
a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe; (a): p<0,1 vs. Kontrollgruppe					

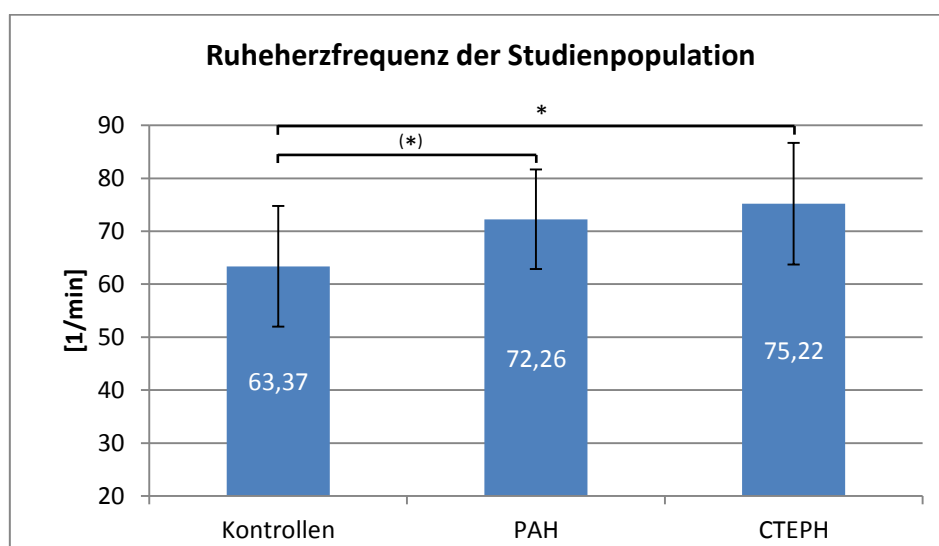
**Tabelle 3** Anthropometrische Daten, Ruheblutdruck und -Herzfrequenz aller Studienteilnehmer  
KÖF: Körperoberfläche nach Dubois (DuBois & DuBois 1916)

Im Mittel lag der systolische Blutdruck der PH-Patienten unter Ruhebedingungen bei  $115,38 \pm 18,54$  mmHg, der diastolische Blutdruck bei  $77,88 \pm 10,97$  mmHg. Das Kontrollkollektiv zeigte einen signifikant höheren systolischen Ruheblutdruck ( $128,57 \pm 12,16$  mmHg,  $p=0,01$ ) sowie einen statistischen Trend zum erhöhten diastolischen Blutdruck ( $84,28 \pm 6,46$  mmHg,  $p=0,09$ ). Abbildung 9 zeigt die Blutdruckverhältnisse nach Gruppen entsprechend der Dana Point-Klassifikation.

Die Ruheherzfrequenz des Kontrollkollektivs war im Vergleich zur Gruppe der PH-Patienten signifikant niedriger ( $63,37 \pm 11,47$  vs.  $74,04 \pm 11,58$  1/min,  $p=0,008$ ). Die Unterscheidung nach Dana Point-Gruppen zeigt Abbildung 10.



**Abbildung 9** Ruheblutdruck nach Gruppen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\*  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 10** Ruheherzfrequenz nach Gruppen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\*  $p < 0,05$ ; (\*)  $p < 0,1$ ).

#### 4.1.2. Hämodynamische Kennzahlen der Patienten

Alle Patienten erhielten zurückliegend im Rahmen der klinischen Routinediagnostik eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung im zeitlichen Abstand von maximal einem Jahr zum Untersuchungstermin. Die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung zeigt Tabelle 4.

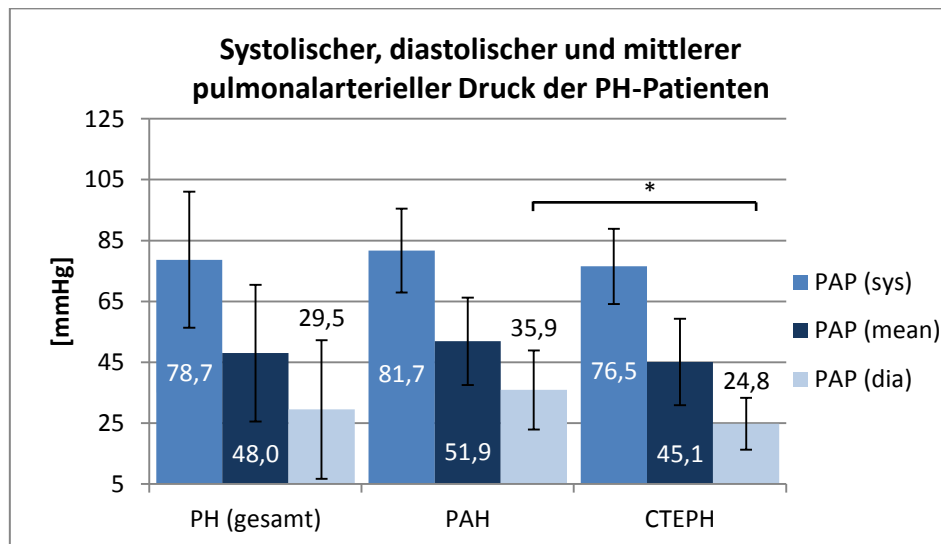
		PH (gesamt)		PAH		CTEPH	
Parameter		MW $\pm$ SD	Min-Max	MW $\pm$ SD	Min-Max	MW $\pm$ SD	Min-Max
PAPsys	[mmHg]	78,69 $\pm$ 22,35	34-120	81,71 $\pm$ 22,48	42-117	76,46 $\pm$ 22,77	34-120
PAPdia	[mmHg]	29,50 $\pm$ 12,36	14-66	35,9 $\pm$ 14,24	19-66	24,80 $\pm$ 8,50 <sup>a</sup>	14-45
PAPm	[mmHg]	48,00 $\pm$ 13,73	25-76	51,90 $\pm$ 14,39	29-76	45,13 $\pm$ 12,96	25-72
PAWP	[mmHg]	9,61 $\pm$ 3,13	5-15	8,54 $\pm$ 2,77	5-14	10,33 $\pm$ 3,13	5-15
TPG	[mmHg]	38,57 $\pm$ 14,06	10-66	43,90 $\pm$ 13,7	21-66	34,73 $\pm$ 13,88	10-60
CVP	[mmHg]	12,27 $\pm$ 8,21	3-32	10,00 $\pm$ 5,35	4-20	15,12 $\pm$ 10,50	3-32
HZV	[l/min]	4,23 $\pm$ 1,40	2,00-8,10	4,43 $\pm$ 1,32	2,41-6,90	4,08 $\pm$ 1,48	2,01-8,10
PVR	[dyn·s·cm <sup>-5</sup> ]	837,60 $\pm$ 476,7	210-1702	904,00 $\pm$ 483,0	300-1711	788,90 $\pm$ 482,8	210-1720
HR	[1/sec]	77,00 $\pm$ 11,92	53-100	76,00 $\pm$ 12,00	53-98	77,53 $\pm$ 11,58	60-100
RRsys	[mmHg]	122,00 $\pm$ 17,31	95-160	116,20 $\pm$ 16,60	95-154	126,60 $\pm$ 17,04	100-160
RRdia	[mmHg]	72,20 $\pm$ 9,84	55-90	74,0 $\pm$ 9,80	60-90	70,80 $\pm$ 10,03	55-90
SVR	[dyn·s·cm <sup>-5</sup> ]	1825,6 $\pm$ 701,7	1022-3400	1546,3 $\pm$ 427,6	1022-2337	2035,1 $\pm$ 806,6	1159-3400
a: p<0,05 CTEPH vs. PAH							

**Tabelle 4** Hämodynamische Parameter des Patientenkollektivs bei der letzten zurückliegenden Rechtsherzkatheteruntersuchung

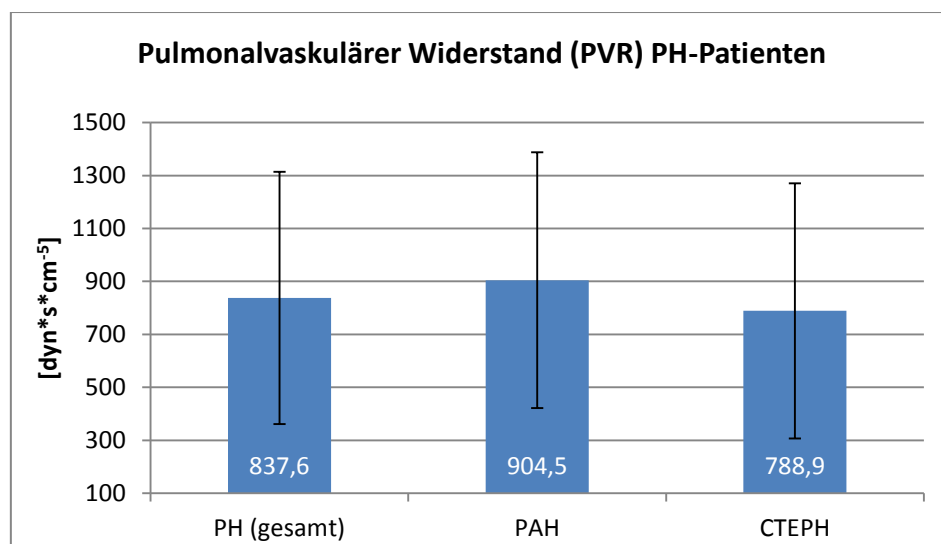
Das gesamte Patientenkollektiv hatte eine präkapilläre pulmonale Hypertonie mit deutlich erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldrücken (PAPm: 48,0  $\pm$  13,73 mmHg; PAWP: 9,61  $\pm$  3,13 mmHg). 27% der Patienten hatten einen pulmonalarteriellen Mitteldruck über 55 mmHg. Die pulmonalarteriellen Widerstände waren deutlich erhöht (PVR: 837,62  $\pm$  467,77 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>). Das invasiv gemessene Herzzeitvolumen unter Ruhebedingungen betrug im Mittel 4,23  $\pm$  1,4 l/min, der mittlere Herzindex betrug 2,36  $\pm$  0,73 l/min/m<sup>2</sup>.



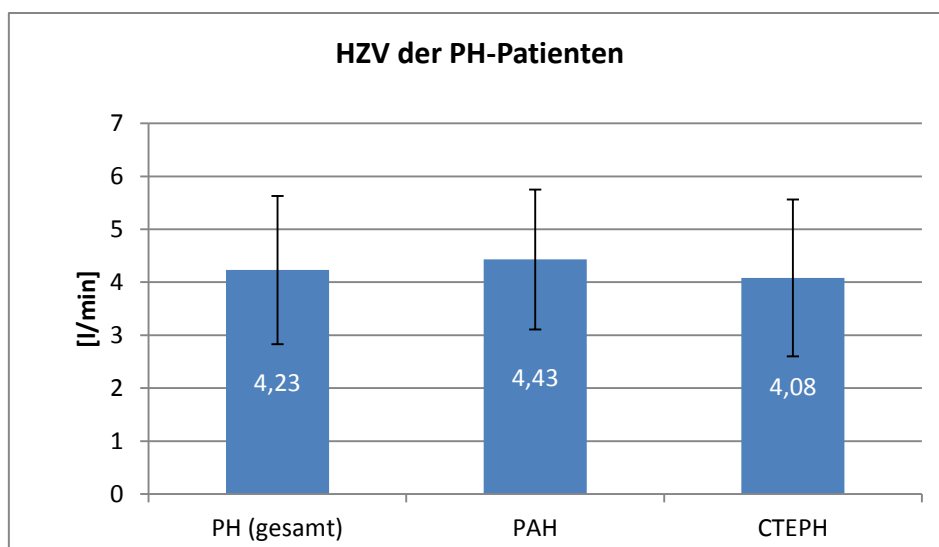
Die PAH-Patienten hatten im Vergleich zu den CTEPH-Patienten einen etwas höheren diastolischen pulmonalatriellen Druck (PAPdia:  $35,90 \pm 14,24$  mmHg vs.  $24,80 \pm 8,50$  mmHg,  $p=0,02$ ) (vgl. Abbildung 11). Die übrigen hämodynamischen Parameter zeigten in der retrospektiven Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientensubgruppen (PAH vs. CTEPH).



**Abbildung 11** Systolischer, diastolischer und mittlerer pulmonalarterieller Druck der Patienten nach Gruppen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\*  $p<0,05$ ).



**Abbildung 12** Pulmonalvaskulärer Widerstand der Patienten nach Gruppen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD. Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.



**Abbildung 13** HZV der Patienten nach Gruppen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD. Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

#### 4.1.3. Medikation der Patienten

Insgesamt nahmen 17 von 26 Patienten PH-spezifische Medikamente ein. 8 der 15 Patienten mit CTEPH sowie einer der 11 Patienten mit PAH nahmen zum Untersuchungszeitpunkt kein PH-spezifisches Medikament ein. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Medikamentenklassen: Phosphodiesterase-Inhibitor (PDEI), Endothelinrezeptor-Antagonist (ERA), Prostacyclin (PC) und Calciumantagonist (CCB) in Mono- oder Kombinationstherapie. Calciumantagonisten wurden von 5 Patienten eingenommen. 14 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten [%]
Keine PH-spezifische Medikation	9	35
Phosphodiesterase-Inhibitor (PDEI)	14	54
Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA)	13	50
Prostacycline (PC)	2	8
Calciumantagonisten (CCB)	5	19
Kombination: PDEI + ERA	12	46
Kombination: PDEI + ERA + PC	2	8

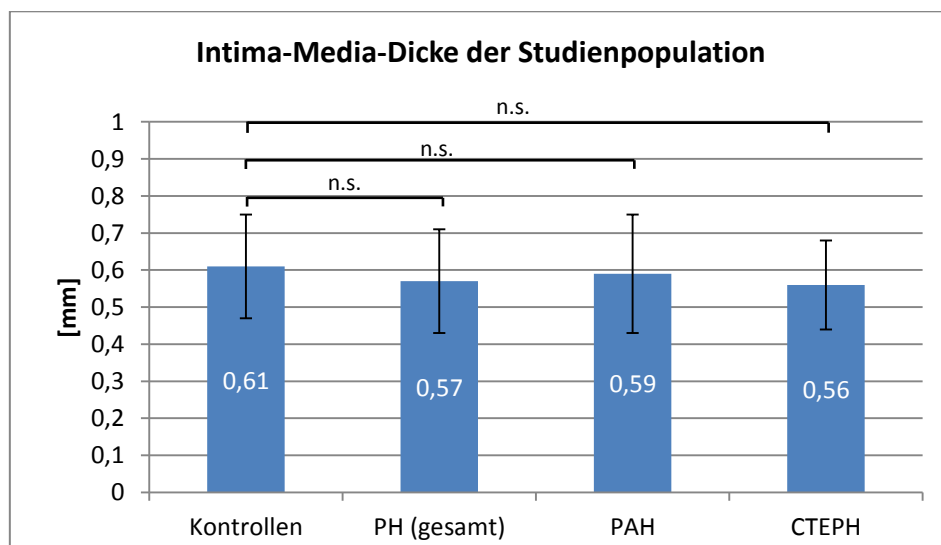
**Tabelle 5** Verteilung der PH-spezifischen Medikamentenklassen der PH-Patienten

## 4.2. Gefäßeigenschaften der Arteria carotis communis

Die mittlere IMT des Gesamtkollektivs lag bei  $0,59 \pm 0,14$  mm. Zwischen den einzelnen Patientenkollektiven und Kontrollen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 6 und Abbildung 14 zeigen die Ergebnisse nach Gruppen.

	Gesamtkollektiv	Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
Anzahl	40	14	26	11	15
Parameter	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]
IMT [mm]	$0,59 \pm 0,14$ [0,30-0,93]	$0,61 \pm 0,14$ [0,40-0,93]	$0,57 \pm 0,14$ [0,30-0,90]	$0,59 \pm 0,16$ [0,30-0,90]	$0,56 \pm 0,12$ [0,40-0,77]
Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar					

**Tabelle 6** Intima-Media-Dicke der Studienpopulation nach Gruppen



**Abbildung 14** Intima-Media-Dicke der Studienpopulation nach Gruppen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (n.s.: nicht signifikant).

In den Elastizitäts- und Dehnbarkeitsparametern der Arteria carotis communis, wie  $\beta$ -Stiffness-Index, Distensionskoeffizient sowie Young's elastischer Modulus, zeigte die Gruppe der gesamten PH-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen keine signifikanten Unterschiede (DC:  $36,48 \pm 33,70$  vs.  $32,95 \pm 22,41 \cdot 10^{-3}/\text{kPa}$ ,  $p=0,73$ ).

In einer Subgruppenanalyse ist erkennbar, dass die Gruppe der PAH-Patienten sowohl gegenüber den gesunden Kontrollen, als auch gegenüber CTEPH-Patienten einen signifikant erniedrigten Distensionskoeffizienten sowie einen signifikant erhöhten  $\beta$ -Stiffnessindex und elastischen Modulus nach Young's aufweist, Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zusammen.

		Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
Parameter		MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]
$\Delta$ Dia	[mm]	0,46 $\pm$ 0,24 [0,20-1,10]	0,43 $\pm$ 0,25 [0,10-0,90]	<b>0,27 <math>\pm</math> 0,11<sup>a</sup></b> [0,1-0,40]	<b>0,53 <math>\pm</math> 0,27<sup>b</sup></b> [0,10-0,90]
$\Delta$ A (innen)	[mm <sup>2</sup> ]	4,19 $\pm$ 2,57 [1,60-11,14]	4,07 $\pm$ 2,48 [0,79-8,92]	<b>2,61 <math>\pm</math> 1,14<sup>a</sup></b> [1,03-4,14]	<b>5,10 <math>\pm</math> 2,69<sup>b</sup></b> [0,79-8,92]
WCSA	[mm <sup>2</sup> ]	27,19 $\pm$ 6,63 [17,34-40,58]	26,89 $\pm$ 8,40 [10,45-43,29]	23,61 $\pm$ 9,41 [10,45-41,12]	<b>29,24 <math>\pm</math> 7,02<sup>(b)</sup></b> [16,27-43,29]
DC	[10 <sup>-3</sup> /kPa]	32,95 $\pm$ 22,41 [11,62-87,35]	36,48 $\pm$ 33,70 [6,25-141,05]	<b>19,73 <math>\pm</math> 12,09<sup>a</sup></b> [6,25-37,68]	<b>48,44 <math>\pm</math> 39,22<sup>b</sup></b> [10,10-141,05]
E <sub>inc</sub>	[10 <sup>3</sup> kpa]	0,27 $\pm$ 0,18 [0,05-0,66]	0,34 $\pm$ 0,28 [0,03-1,16]	<b>0,51 <math>\pm</math> 0,33<sup>a</sup></b> [0,170-1,16]	<b>0,22 <math>\pm</math> 0,17<sup>b</sup></b> [0,03-0,57]
$\beta$ -Stiff	--	7,87 $\pm$ 6,33 [1,85-26,51]	8,44 $\pm$ 6,82 [1,15-31,70]	<b>12,09 <math>\pm</math> 8,24<sup>a</sup></b> [4,90-31,70]	<b>5,83 <math>\pm</math> 4,19<sup>b</sup></b> [1,16-15,92]
a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe ; b: p<0,05 vs. PAH ; (b):p<0,1 vs. PAH					

**Tabelle 7** Elastizitätsparameter und -indices der Studienpopulation nach Gruppen.

$\Delta$ Dia: Innendiameteränderung systolisch-diastolisch;  $\Delta$ A(innen):

Flächenänderung systolisch-diastolisch; WCSA: Wall cross sectional area; DC:

Distensionskoeffizient; E<sub>inc</sub>: Incremienteller Modulus;  $\beta$ -Stiff:  $\beta$ -Stiffnes-Index

### 4.3. Gefäßeigenschaften der Arteria brachialis

Unter Ruhebedingungen lag bei allen Studienteilnehmern die systolische Spitzenflussgeschwindigkeit in der A. brachialis im Mittel bei 38,40  $\pm$  16,13 cm/s, die diastolische Flussgeschwindigkeit bei 1,81  $\pm$  2,15 cm/s. Nach Flächenberechnung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI) lag die mittlere Flussgeschwindigkeit bei 8,98  $\pm$  3,20 cm/s.

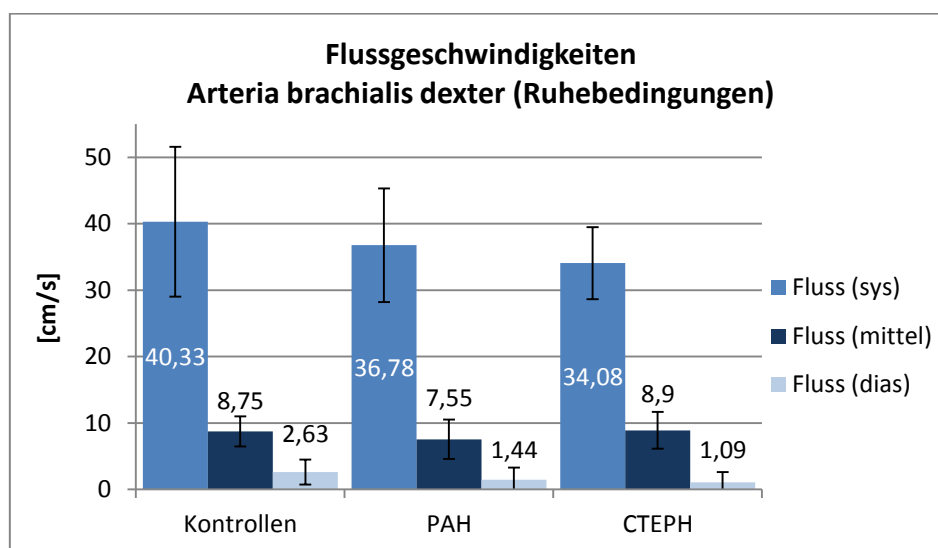
Die PH-Patienten zeigten gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte diastolische Flussgeschwindigkeit (1,24  $\pm$  1,65 cm/s vs. 2,63  $\pm$  1,88 cm/s p=0,03). In der Subgruppenanalyse erreichte dieser Befund nicht das Signifikanzniveau. In der systolischen

Spitzenflussgeschwindigkeit sowie in der mittleren Flussgeschwindigkeit unter Ruhebedingungen waren keine Unterschiede nachweisbar.

		Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
Parameter		MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]
Spitzenfluss	[cm/s]	40,33 $\pm$ 11,28 [19,80-55,20]	35,27 $\pm$ 6,95 [24,60-48,70]	36,78 $\pm$ 8,56 [24,60-48,70]	34,08 $\pm$ 5,41 [26,20-41,80]
Diastol. Fluss	[cm/s]	2,63 $\pm$ 1,88 [0,01-5,50]	1,24 $\pm$ 1,65 <sup>a</sup> [0,01-5,40]	1,44 $\pm$ 1,86 [0,01-5,40]	1,09 $\pm$ 1,52 [0,01-5,10]
Mittlerer Fluss	[cm/s]	8,75 $\pm$ 2,27 [5,70-13,80]	8,31 $\pm$ 2,88 [1,80-15,90]	7,55 $\pm$ 2,98 [1,80-11,00]	8,90 $\pm$ 2,76 [4,70-15,90]

a:  $p < 0,05$  PH(gesamt) vs. Kontrollgruppe

**Tabelle 8** Flussgeschwindigkeiten der Arteria brachialis dexter der Studienpopulation nach Gruppen unter Ruhebedingungen



**Abbildung 15** Flussgeschwindigkeiten der Arteria brachialis dexter der Studienpopulation nach Gruppen unter Ruhebedingungen, angegeben ist MW  $\pm$  SD.

Fluss(sys): Systolische Flussgeschwindigkeit; Fluss(mittel): Mittlere Flussgeschwindigkeit; Fluss(dias): Diastolische Flussgeschwindigkeit.  
Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Nach 3-minütiger Manschetten-Okklusion wurde eine deutliche Hyperämie bewirkt. Bei allen Studienteilnehmern konnten sowohl der diastolische, der mittlere, als auch der Spitzenfluss gesteigert werden.

Unter Hyperämie waren bei den PH-Patienten der diastolische Fluss, der mittlere Fluss, sowie die Steigerung des mittleren Flusses ( $\Delta$  Mittlerer Fluss) signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollen. In einer Subgruppen-Analyse konnten diese erniedrigten Flussgeschwindigkeiten gegenüber gesunden Kontrollen ebenso gesehen werden, zeigten jedoch keine statistische Signifikanz. Tabelle 9 und Abbildung 16 fassen die Flussgeschwindigkeiten nach Gruppen unter Hyperämie zusammen.

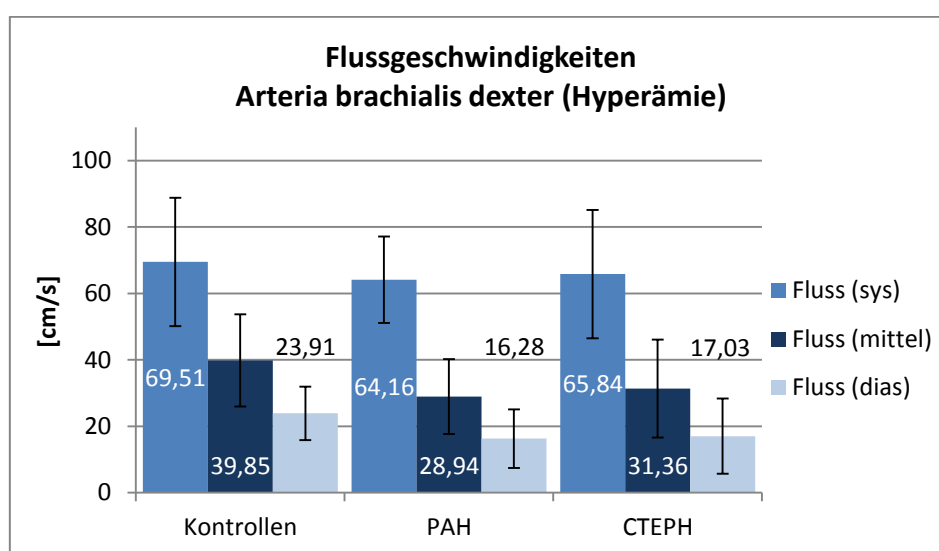
		Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
Parameter		MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]
Spitzen-Fluss (Hyperämie)	[cm/s]	69,51 $\pm$ 19,31 [43,80-116,00]	65,14 $\pm$ 16,66 [37,00-98,50]	64,16 $\pm$ 13,04 [45,60-84,00]	65,84 $\pm$ 19,30 [37,00-98,50]
$\Delta$ Spitzen-Fluss	[cm/s]	34,23 $\pm$ 13,25 [13,80-60,80]	29,43 $\pm$ 14,87 [5,30-60,10]	26,16 $\pm$ 12,37 [5,30-45,60]	31,75 $\pm$ 16,47 [10,80-60,10]
Diastol. Fluss (Hyperämie)	[cm/s]	23,91 $\pm$ 8,04 [10,20-38,20]	<b>16,72 <math>\pm</math> 10,18<sup>a</sup></b> <b>[0,20-44,10]</b>	16,28 $\pm$ 8,85 [4,80-31,30]	17,03 $\pm$ 11,36 [0,20-44,10]
$\Delta$ Diastol. Fluss	[cm/s]	20,73 $\pm$ 8,16 [7,90-35,60]	15,42 $\pm$ 9,78 [-0,60-39,00]	14,69 $\pm$ 9,00 [2,10-28,50]	15,94 $\pm$ 10,60 [-0,60-39,00]
Mittlerer Fluss (Hyperämie)	[cm/s]	39,85 $\pm$ 13,86 [18,40-69,10]	<b>30,31 <math>\pm</math> 13,12<sup>a</sup></b> <b>[12,10-67,40]</b>	28,94 $\pm$ 11,28 [15,30-49,70]	31,36 $\pm$ 14,75 [12,10-67,40]
$\Delta$ Mittlerer Fluss	[cm/s]	30,67 $\pm$ 12,84 [10,40-55,30]	<b>20,57 <math>\pm</math> 13,30<sup>a</sup></b> <b>[-9,30-56,10]</b>	21,06 $\pm$ 9,53 [8,30-38,70]	20,22 $\pm$ 15,80 [-9,30-56,10]
a: p<0,05 PH(gesamt) vs. Kontrolle					

**Tabelle 9** Flussgeschwindigkeiten der Arteria brachialis dexter der Studienpopulation nach Gruppen unter Hyperämie nach 3-minütiger distaler Manschettenokklusion

Bezogen auf den jeweiligen Ausgangsfluss wurden die relativen Änderungen der Spitzenflussgeschwindigkeit sowie der mittleren Flussgeschwindigkeit bestimmt. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (vgl. Tabelle 10). Auf eine Berechnung der relativen Änderung der diastolischen Flussgeschwindigkeit wurde aus mathematischen Gründen verzichtet, da die diastolische Flussgeschwindigkeit unter Ruhebedingungen in einigen Fällen gleich 0 cm/s war.

		Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
Parameter		MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
Rel. Spitzen-Fluss	[%]	103,55 $\pm$ 44,63	84,42 $\pm$ 41,42	73,73 $\pm$ 40,10	92,05 $\pm$ 42,08
Rel. Mittlerer Fluss	[%]	360,22 $\pm$ 168,33	283,75 $\pm$ 154,90	304,54 $\pm$ 185,31	263,16 $\pm$ 131,06
Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar					

**Tabelle 10** Relative Flussänderungen der Arteria brachialis dexter der Studienpopulation nach Gruppen unter reaktiver Hyperämie nach 3-minütiger distaler Manschettenokklusion, bezogen auf den Ausgangsfluss

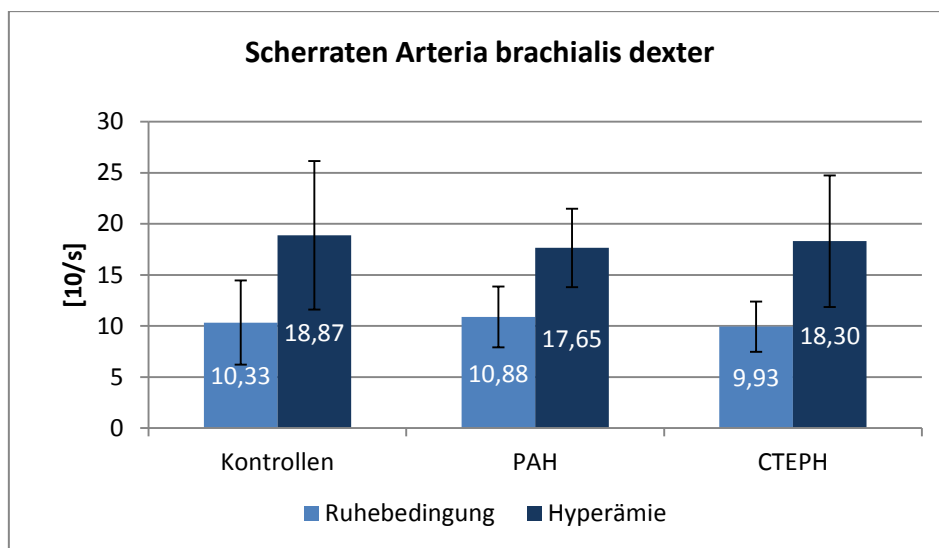


**Abbildung 16** Flussgeschwindigkeiten der Arteria brachialis dexter nach Gruppen unter Hyperämie nach 3-minütiger distaler Manschettenokklusion, angegeben ist MW  $\pm$  SD. Fluss(sys): Systolische Flussgeschwindigkeit; Fluss(mittel): Mittlere Flussgeschwindigkeit; Fluss(dias): Diastolische Flussgeschwindigkeit. Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Entsprechend der Flußraten und Diameter zeigt Tabelle 11 die hieraus berechneten Scherraten unter Ruhebedingungen und Hyperämie sowie die absoluten und relativen Scherratenänderungen. Zwischen den einzelnen Gruppen lagen keine Unterschiede in den absoluten und relativen Scherraten vor.

		Kontrolle	PH(gesamt)	PAH	CTEPH
Parameter		MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]
Scherrate (baseline)	[10/s]	10,33 $\pm$ 4,13 [3,80-17,80]	10,33 $\pm$ 2,67 [6,24-15,40]	10,88 $\pm$ 2,98 [6,24-15,40]	9,93 $\pm$ 2,46 [6,95-14,36]
Maximal-Scherrate (Hyperämie)	[10/s]	18,87 $\pm$ 7,27 [8,26-33,46]	18,03 $\pm$ 5,42 [9,84-29,75]	17,65 $\pm$ 3,84 [12,50-22,68]	18,30 $\pm$ 6,45 [9,84-29,75]
Scherratenänderung (absolut)	[10/s]	8,53 $\pm$ 4,09 [2,80-15,65]	7,69 $\pm$ 4,14 [1,11-17,42]	6,77 $\pm$ 3,03 [1,11-10,31]	8,36 $\pm$ 4,78 [2,64-17,42]
Scherratenänderung (relativ)	[%]	89,09 $\pm$ 42,27 [31,66-180,41]	77,19 $\pm$ 39,12 [9,75-143,18]	69,09 $\pm$ 41,04 [9,75-128,01]	82,97 $\pm$ 38,15 [23,95-143,18]
Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar					

**Tabelle 11** Scherraten und relative Scherratenänderung der Arteria brachialis dexter unter Ruhebedingungen und Hyperämie nach 3-minütiger Manschettenokklusion. Vergleich nach Gruppen, angegeben ist MW  $\pm$  SD.



**Abbildung 17** Scherraten unter Ruhebedingungen und Hyperämie der Arteria brachialis dexter nach 3-minütiger Manschettenokklusion, Vergleich nach Gruppen. Angegeben ist MW  $\pm$  SD. Keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.



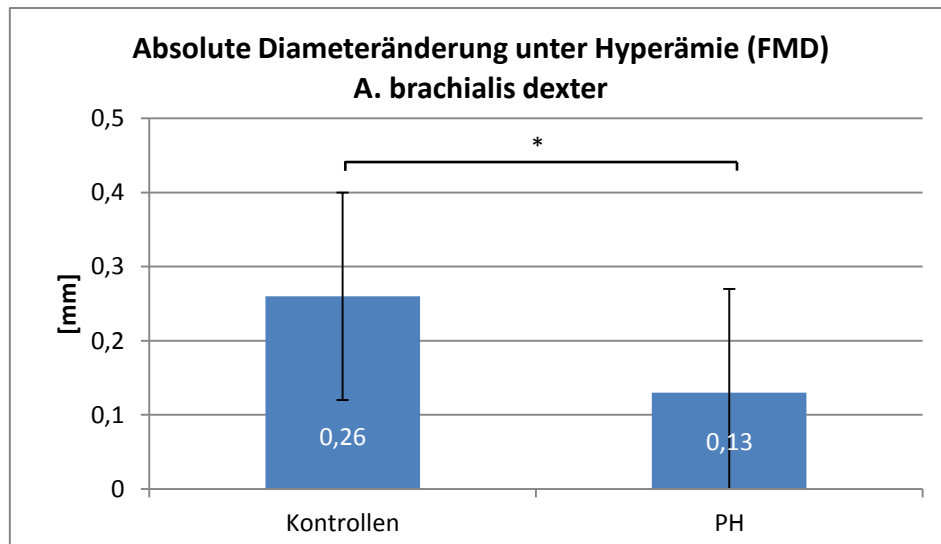
#### 4.4. Flussvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis dexter

##### 4.4.1. FMD, Vergleich pulmonale Hypertonie – gesunde Kontrollen

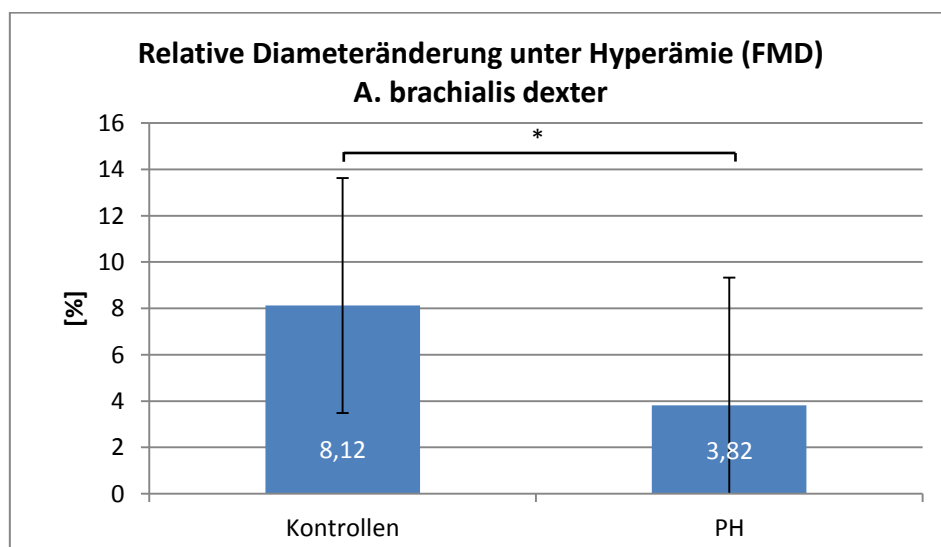
Im Ausgangsdiameter zeigten sich zwischen Patienten mit pulmonaler Hypertonie und gesunden Kontrollen keine Unterschiede. Die endothelabhängige, flussvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis dexter war bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv signifikant erniedrigt (FMD absolut:  $0,13 \pm 0,14$  vs.  $0,26 \pm 0,14$  mm,  $p=0,008$ ; FMD relativ:  $3,82 \pm 4,64$  vs.  $8,12 \pm 5,51$  %,  $p=0,01$ ) (vgl. Tabelle 12, Abbildungen 18-19).

		Gesamtkollektiv	Kontrolle	PH Patienten
Anzahl		40	14	26
Parameter		MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]
Ausgangs Diameter (baseline)	[mm]	$3,54 \pm 0,72$ [2,61-5,51]	$3,57 \pm 0,82$ [2,61-5,20]	$3,52 \pm 0,67$ [2,83-5,51]
Maximal Diameter (Hyperämie)	[mm]	$3,71 \pm 0,69$ [2,76-5,72]	$3,83 \pm 0,75$ [2,87-5,30]	$3,65 \pm 0,66$ [2,76-5,72]
Diameteränderung (FMD absolut)	[mm]	$0,17 \pm 0,15$ [-0,18-0,55]	$0,26 \pm 0,14$ [0,03-0,55]	$0,13 \pm 0,14^a$ [-0,18-0,46]
Diameteränderung (FMD relativ)	[%]	$5,32 \pm 5,31$ [-5,21-21,01]	$8,12 \pm 5,51$ [0,88-21,01]	$3,82 \pm 4,64^a$ [-5,21-15,90]
a: $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe				

**Tabelle 12** Gefäßdiameter unter Ruhebedingungen (baseline) und unter reaktiver Hyperämie nach 3-minütiger Manschettenokklusion. Angegeben ist MW  $\pm$  SD.



**Abbildung 18** Absolute Gefäßdiameteränderung unter Hyperämie nach 3-minütiger Manschettenokklusion. Vergleich von gesunden Kontrollen mit PH-Patienten unabhängig der Dana Point Klassifikation. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\* $p < 0,05$ ).



**Abbildung 19** Relative Gefäßdiameteränderung unter Hyperämie nach 3-minütiger Manschettenokklusion. Vergleich von gesunden Kontrollen mit PH-Patienten unabhängig der Dana Point Klassifikation. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\* $p < 0,05$ ).

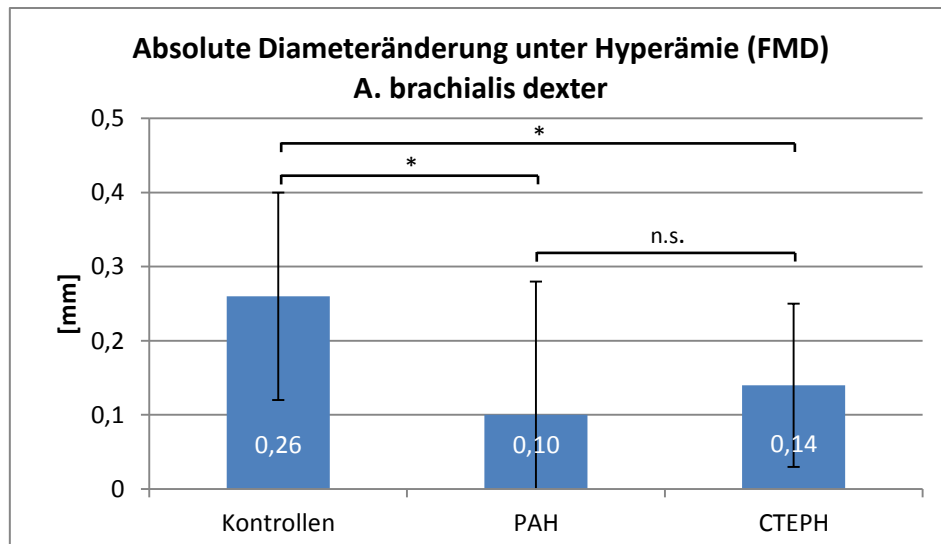
#### 4.4.2. FMD, Subgruppenanalyse gemäß Dana Point Klassifikation

In der Subgruppenanalyse zeigte sich in beiden Patientengruppen mit pulmonaler Hypertonie (PAH, CTEPH) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine erniedrigte FMD. Ein Unterschied im Ausgangsdiameter konnte nicht gezeigt werden. Der absolute Maximaldiameter war bei PAH- und CTEPH-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen zwar erniedrigt, der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Vgl. Tabelle 13 und Abbildungen 20-21).

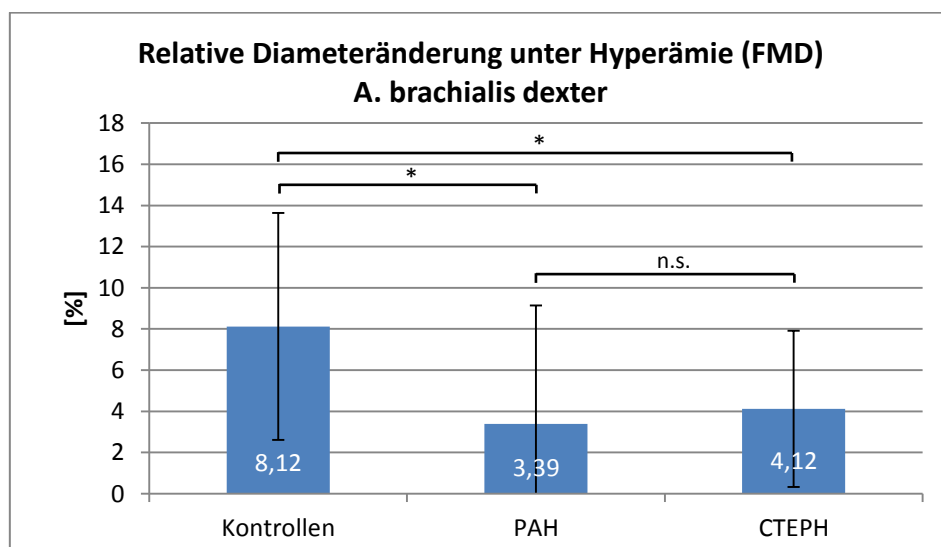
		Gesamtkollektiv	Kontrolle	PAH	CTEPH
Anzahl		40	14	11	15
Parameter		MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]	MW $\pm$ SD [Min-Max]
Ausgangs Diameter (baseline)	[mm]	3,54 $\pm$ 0,72 [2,61- 5,51]	3,57 $\pm$ 0,82 [2,61-5,20]	3,53 $\pm$ 0,58 [2,88-4,75]	3,52 $\pm$ 0,75 [2,83-5,51]
Maximal Diameter (Hyperämie)	[mm]	3,71 $\pm$ 0,69 [2,76- 5,72]	3,83 $\pm$ 0,75 [2,87-5,30]	3,63 $\pm$ 0,49 [2,81-4,56]	3,66 $\pm$ 0,77 [2,76-5,72]
Diameteränderung (FMD absolut)	[mm]	0,17 $\pm$ 0,15 [-0,18-0,55]	0,26 $\pm$ 0,14 [0,03-0,55]	0,10 $\pm$ 0,18 <sup>a</sup> [-0,18-0,46]	0,14 $\pm$ 0,15 <sup>a</sup> [-0,15-0,30]
Diameteränderung (FMD relativ)	[%]	5,32 $\pm$ 5,31 [-5,21-21,01]	8,12 $\pm$ 5,51 [0,88-21,01]	3,39 $\pm$ 5,76 <sup>a</sup> [-3,86-15,90]	4,12 $\pm$ 3,80 <sup>a</sup> [-5,21-10,27]
a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe					

**Tabelle 13** Gefäßdiameter unter Ruhebedingungen (baseline) und unter reaktiver Hyperämie (Hyperämie) nach 3-minütiger Manschettenokklusion.  
Subgruppenanalyse, Vergleich von PAH, CTEPH und Kontrollen.  
Anggegeben ist MW  $\pm$  SD.

Im Vergleich zwischen beiden PH-Subgruppen (PAH vs. CTEPH) konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Vgl. Abbildungen 20-21).



**Abbildung 20** Absolute Änderung des Gefäßdiameters unter reaktiver Hyperämie nach 3-minütiger Manschettenokklusion. Vergleich von PAH, CTEPH und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\* $p < 0,05$  vs. Kontrollen, n.s. nicht signifikant).



**Abbildung 21** Relative Änderung des Gefäßdiameters unter reaktiver Hyperämie nach 3-minütiger Manschettenokklusion. Vergleich von PAH, CTEPH und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\* $p < 0,05$  vs. Kontrollen, n.s. nicht signifikant).

## 4.5. Ergebnisse der transthorakalen Echokardiografie

### 4.5.1. Charakterisierung der linkskardialen Funktion

Die echokardiografisch ermittelten Ergebnisse der linksventrikulären Funktion sind in Tabelle 14 aufgeführt. In der Auswertung erfolgte eine zusammengefasste Betrachtung der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH).

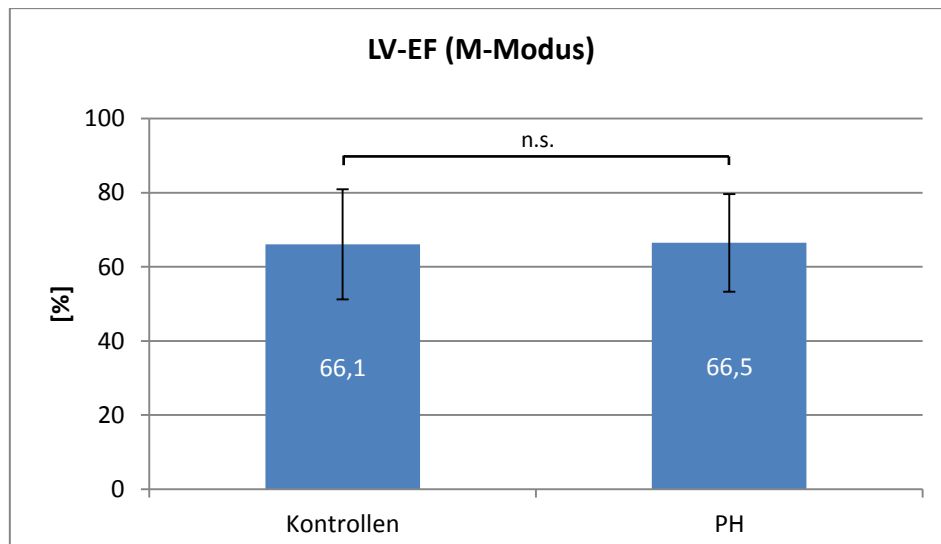
		Kontrolle	PH Patienten
Parameter		MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
LVAAd (B-Modus)	[cm <sup>2</sup> ]	27,34 $\pm$ 4,87	23,24 $\pm$ 6,11 <sup>(a)</sup>
LVAAs (B-Modus)	[cm <sup>2</sup> ]	14,17 $\pm$ 2,90	12,16 $\pm$ 3,74
LAAAd (B-Modus)	[cm <sup>2</sup> ]	15,38 $\pm$ 3,20	16,11 $\pm$ 5,57
LVEVd (B-Modus)	[ml]	76,11 $\pm$ 18,89	65,77 $\pm$ 29,06
LVEVAs (B-Modus)	[ml]	26,45 $\pm$ 8,94	24,13 $\pm$ 13,44
LV-SV (B-Modus)	[ml]	49,66 $\pm$ 14,71	41,65 $\pm$ 20,08
LV-EF (B-Modus)	[%]	64,82 $\pm$ 9,47	63,72 $\pm$ 11,19
IVSd (M-Modus)	[mm]	10,17 $\pm$ 2,47	11,05 $\pm$ 3,37
IVSAs (M-Modus)	[mm]	12,25 $\pm$ 2,41	11,95 $\pm$ 3,33
FS (M-Modus)	[%]	37,62 $\pm$ 11,27	37,37 $\pm$ 10,10
LV-EF (M-Modus)	[%]	66,54 $\pm$ 13,17	66,10 $\pm$ 14,85
LVEDd (M-Modus)	[mm]	46,37 $\pm$ 4,96	40,85 $\pm$ 7,78 <sup>a</sup>
a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe (a): p<0,1 vs. Kontrollgruppe			

**Tabelle 14** Vergleich der in der Echokardiografie ermittelten linkskardialen Parameter

Die PH-Patienten zeigten im M-Modus der parasternalen Achse einen geringeren linksventrikulären enddiastolischen Diameter als die gesunde Kontrollgruppe (LVEDd: 40,85  $\pm$  7,78 vs. 46,37  $\pm$  4,96 mm, p=0,02). Weiterhin konnte im Vierkammerblick (B-Modus) ein Trend zur kleineren linksventrikulären diastolischen Fläche (LVAAd) bei PH-Patienten gesehen werden (LVAAd: 23,24  $\pm$  6,11 vs. 27,34  $\pm$  4,87 cm<sup>2</sup>, p=0,06).

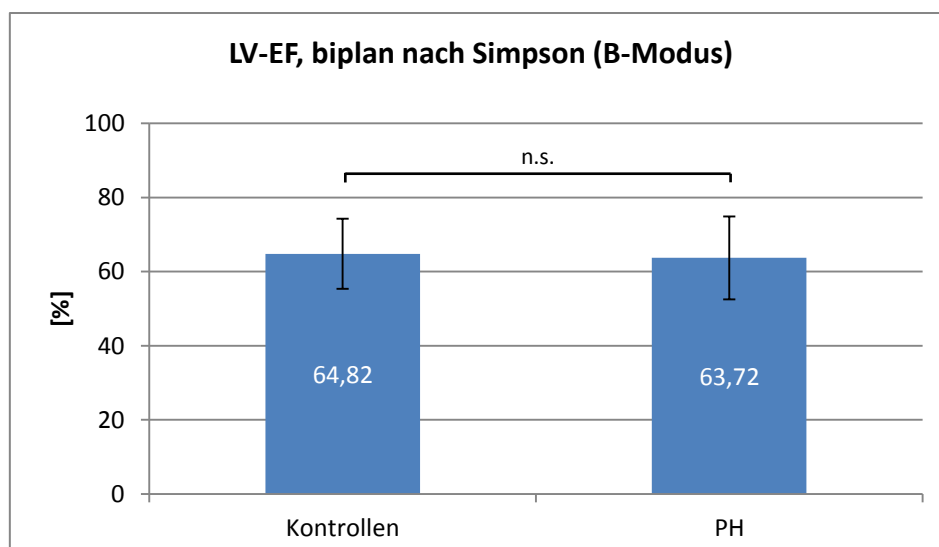
Die im M-Modus mit Hilfe der ventrikulären Verkürzungsfraction (Fractional shortening, FS) sowie die durch Berechnung mit Hilfe der Teichholz-Methode abgeschätzte systolische Funktion lagen bei den PH-Patienten und beim gesunden Kontrollkollektiv im Normalbereich

(FS:  $37,37 \pm 10,10$  vs.  $37,62 \pm 11,27$  %,  $p=0,94$ ; EF:  $66,54 \pm 13,17$  vs.  $66,10 \pm 14,85$  %,  $p=0,92$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen.



**Abbildung 22** Systolische LV-Funktion, gemessen durch transthorakale Echokardiografie parasternal lange Achse, M-Modus, berechnet nach der Teichholzformel. Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (n.s.: nicht signifikant).

Die genauere Messung mit Hilfe der biplanen Methode nach Simpson im B-Modus bestätigte sowohl bei PH-Patienten, als auch gesunden Kontrollen eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF:  $63,72 \pm 11,19$  vs.  $64,82 \pm 9,47$  %,  $p=0,76$ ) ohne signifikante Unterschiede.



**Abbildung 23** Systolische LV-Funktion, gemessen durch transthorakale Echokardiografie, 4-Kammerblick, B-Modus, berechnet biplan nach Simpson.  
Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen.  
Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (n.s.: nicht signifikant).

#### 4.5.2. Charakterisierung der rechtskardialen Funktion

Die Ergebnisse der mittels Echokardiografie ermittelten rechtskardialen Parameter sind in Tabelle 15 aufgeführt.

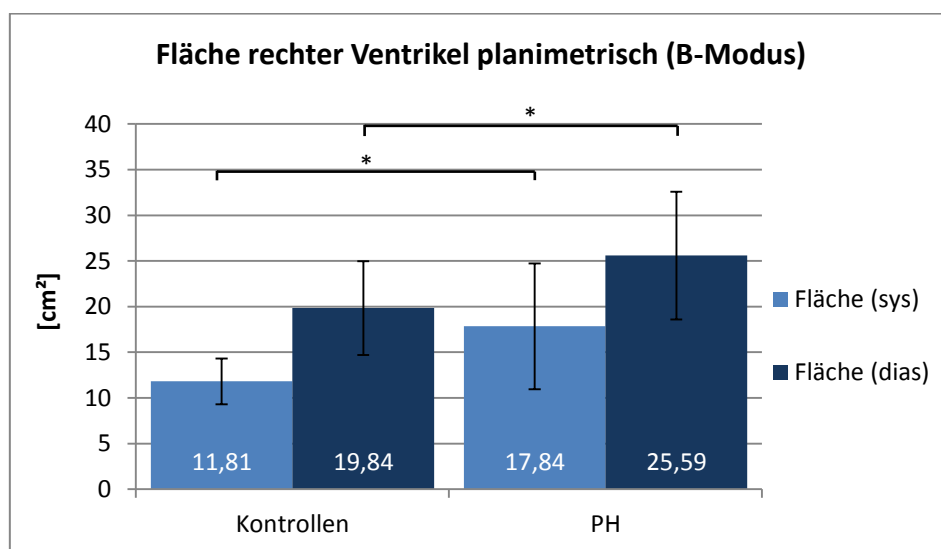
		Kontrolle	PH Patienten
Parameter		MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
RAAd (B-Modus)	[cm <sup>2</sup> ]	15,63 $\pm$ 4,39	21,68 $\pm$ 6,63 <sup>a</sup>
RVAd (B-Modus)	[cm <sup>2</sup> ]	19,84 $\pm$ 5,14	25,59 $\pm$ 6,99 <sup>a</sup>
RVAs (B-Modus)	[cm <sup>2</sup> ]	11,81 $\pm$ 2,50	17,84 $\pm$ 6,60 <sup>aa</sup>
RVFAC (B-Modus)	[%]	39,50 $\pm$ 7,95	31,55 $\pm$ 11,55 <sup>a</sup>
RV-length (B-Modus)	[mm]	74,58 $\pm$ 8,76	78,55 $\pm$ 8,26
RVIDd-base (B-Modus)	[mm]	37,49 $\pm$ 8,33	44,86 $\pm$ 9,03 <sup>(a)</sup>
RVIDd-mid (B-Modus)	[mm]	26,22 $\pm$ 7,30	33,60 $\pm$ 7,17 <sup>a</sup>
TAPSE (M-Modus)	[mm]	24,30 $\pm$ 1,95	22,10 $\pm$ 5,80

(a): p<0,1 vs. Kontrollgruppe ; a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe ; aa: p<0,01 vs. Kontrollgruppe

**Tabelle 15** Vergleich der in der Echokardiografie ermittelten rechtskardialen Parameter

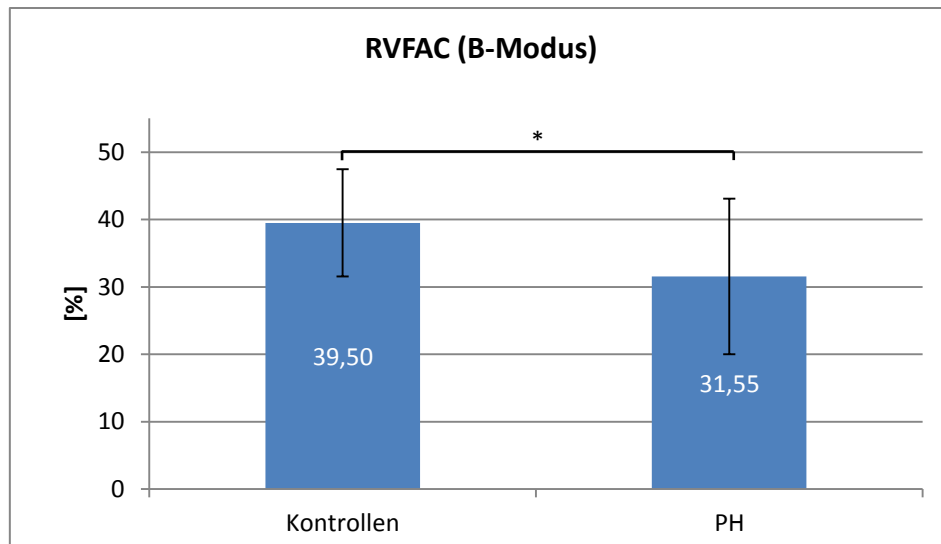
Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten die PH-Patienten planimetrisch systolisch und diastolisch eine Vergrößerung des rechten Ventrikels (RVAd:  $25,59 \pm 6,99 \text{ cm}^2$  vs.  $19,84 \pm 5,14 \text{ cm}^2$ ,  $p=0,02$ ; RVAs:  $17,84 \pm 6,60 \text{ cm}^2$  vs.  $11,81 \pm 2,50 \text{ cm}^2$ ,  $p=0,006$ ) (vgl. Abbildung 24).

Die sich hieraus errechnete rechtsventrikuläre Flächenänderung (right ventricular fractional area change, RVFAC) war entsprechend erniedrigt (RVFAC:  $31,55 \pm 11,55$  vs.  $39,50 \pm 7,95$  %,  $p=0,01$ ) (Vgl. Abbildung 25). Normwerte nach ATS-Leitlinien liegen über 35% (Rudski et al. 2010).



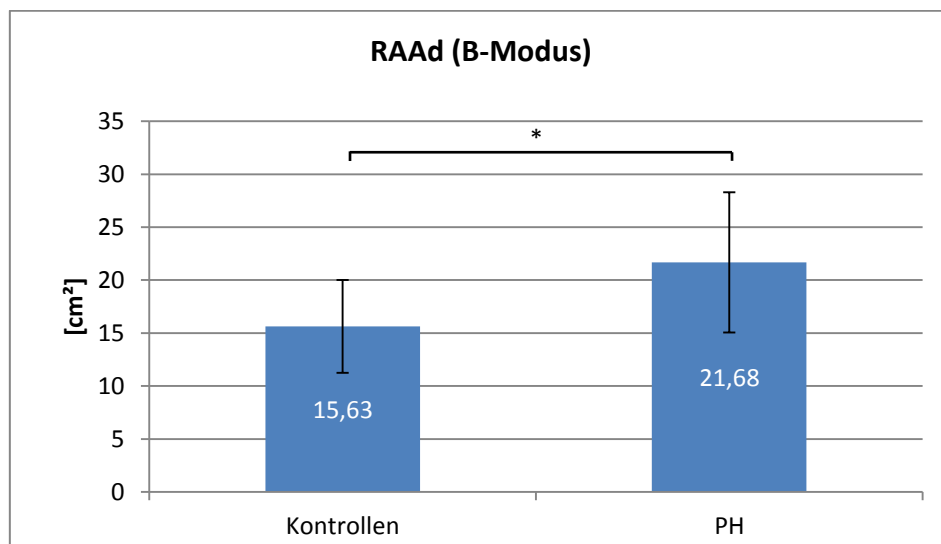
**Abbildung 24** Planimetrie des rechten Ventrikels, gemessen durch transthorakale Echokardiografie im 4-Kammerblick, B-Modus. Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\*  $p<0,05$ ).





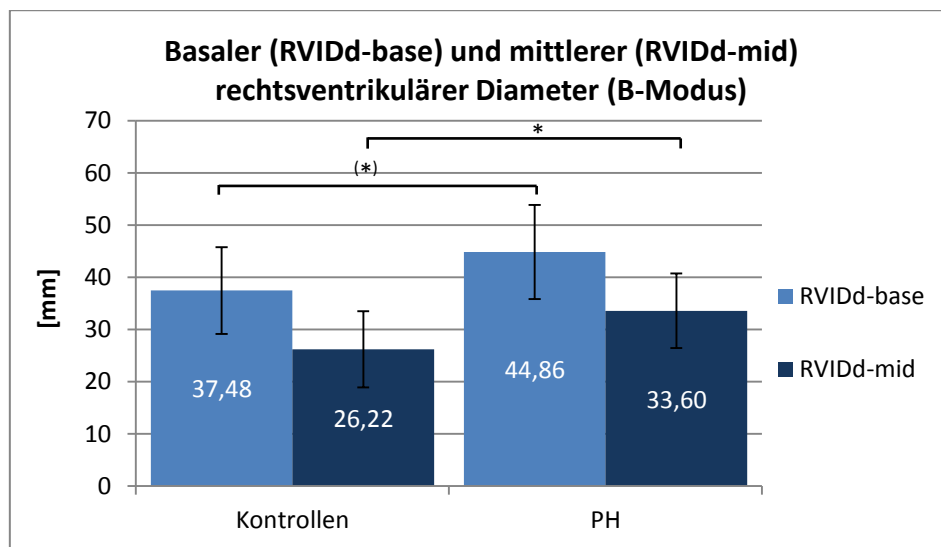
**Abbildung 25** Rechtsventrikuläre Flächenänderung, gemessen durch transthorakale Echokardiografie im 4-Kammerblick, B-Modus. Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\*  $p < 0,05$ ).

Die planimetrische Vorhof-Vermessung zeigte bei den PH-Patienten neben der ventrikulären Vergrößerung ebenso eine Vergrößerung des rechten Atriums (RAAd:  $21,68 \pm 6,63$  vs.  $15,63 \pm 4,39$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ).

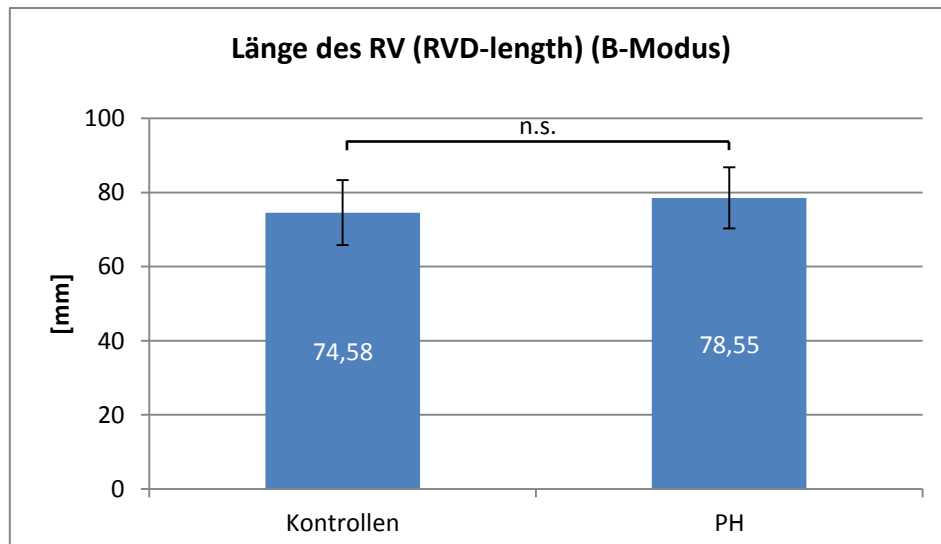


**Abbildung 26** Vergrößerung des rechten Vorhofs, gemessen durch transthorakale Echokardiografie im 4-Kammerblick, B-Modus. Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\*  $p < 0,05$ ).

Der mittlere diastolische rechtsventrikuläre Diameter (RVIDd-mid) war bei der Gruppe der PH-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht (RVIDd-mid:  $33,60 \pm 7,17$  vs.  $26,22 \pm 7,30$  mm,  $p=0,02$ ). Der basale diastolische rechtsventrikuläre Diameter (RVIDd-base) zeigte einen Trend zu höheren Werten bei PH-Patienten (RVIDd-base:  $44,86 \pm 9,03$  vs.  $37,48 \pm 8,33$  mm,  $p=0,06$ ). Normale Werte des basalen Diameters entsprechend ATS-Leitlinien liegen unterhalb 42mm (Rudski et al. 2010). Im Längsdurchmesser (RVD-length) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollen (RVD-length:  $78,55 \pm 8,26$  vs.  $74,58 \pm 8,76$  mm,  $p=0,29$ ).

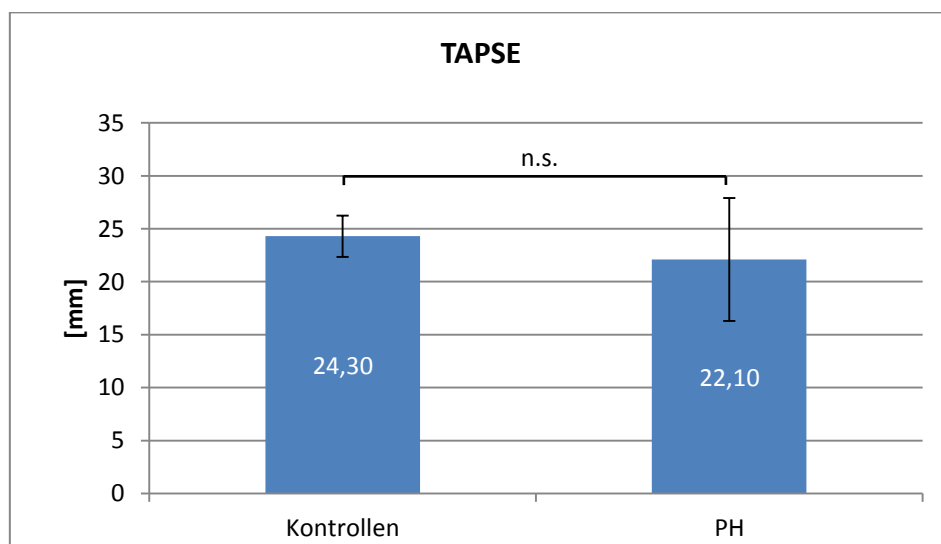


**Abbildung 27** RV-Diameter, gemessen durch transthorakale Echokardiografie im 4-Kammerblick, B-Modus. Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (\*  $p<0,05$ ; (\*)  $p<0,1$ ).



**Abbildung 28** RV-Längsdurchmessers, gemessen durch transthorakale Echokardiografie im 4-Kammerblick, B-Modus. Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (n.s.: nicht signifikant).

Die im M-Modus bestimmte TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), als longitudinaler Funktionsmarker und indirekter Marker der rechtsventrikulären Kontraktilität, war bei den PH-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen etwas niedriger. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (TAPSE:  $22,10 \pm 5,80$  vs.  $24,30 \pm 1,95$  mm,  $p=0,11$ ).



**Abbildung 29** TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), gemessen durch transthorakale Echokardiografie im 4-Kammerblick, M-Modus. Vergleich zwischen PH-Patienten und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist MW  $\pm$  SD (n.s.: nicht signifikant)

## 4.6. Zusammenhang der FMD mit arteriellen Flusseigenschaften und kardialer Funktion

### 4.6.1. Zusammenhang der FMD mit arteriellen Flusseigenschaften

Eine univariate Korrelationsanalyse zwischen endothelabhängiger flussvermittelter Vasodilatation und peripheren arteriellen Flusseigenschaften innerhalb des gesamten Kollektivs wurde durchgeführt. Die Ergebnisse fasst Tabelle 16 zusammen.

Parameter	Spearman	p	Signifikanz
<b>FMD [%] &amp; Scherrate (Baseline)</b>	<b>0,331274</b>	<b>0,048425</b>	<b>a</b>
<b>FMD [%] &amp; Maximal-Scherrate (Hyperämie)</b>	<b>0,396139</b>	<b>0,016770</b>	<b>a</b>
<b>FMD [%] &amp; Scherraten-Änderung (absolut)</b>	<b>0,352381</b>	<b>0,035048</b>	<b>a</b>
<b>FMD [%] &amp; Scherraten-Änderung (relativ)</b>	0,112741	0,512682	n.s.
<b>Parameter Arteria carotis</b>			
<b>FMD [%] &amp; IMT</b>	<b>-0,341860</b>	<b>0,041279</b>	<b>a</b>
<b>FMD [%] &amp; <math>\Delta</math> Dia</b>	0,251032	0,133958	n.s.
<b>FMD [%] &amp; <math>\Delta</math> A (innen)</b>	0,225831	0,178959	n.s.
<b>FMD [%] &amp; WCSA</b>	0,015174	0,928973	n.s.
<b>FMD [%] &amp; DC</b>	0,275249	0,099182	<b>(a)</b>
<b>FMD [%] &amp; <math>E_{inc}</math></b>	-0,237553	0,156850	n.s.
<b>FMD [%] &amp; <math>\beta</math>-Stiff</b>	-0,307492	0,064120	<b>(a)</b>
(a): p<0,1 ; a: p<0,05 ; n.s.: nicht signifikant			

**Tabelle 16** Korrelationen der relativen flussvermittelten Dilatation mit peripheren arteriellen Flusseigenschaften

Es ergaben sich positive Korrelationen der FMD mit den errechneten Scherraten der Arteria brachialis.

Bei der Korrelationsanalyse mit den Elastizitäts- und Dehnbarkeitsparametern der Arteria carotis communis zeigte sich ein Trend zur positiven Korrelation der FMD mit dem Distensionskoeffizienten (DC) ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,10$ ) sowie ein Trend zur negativen Korrelation der FMD mit dem  $\beta$ -Stiffnessindex ( $\beta$ -Stiff) ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,06$ ).

#### 4.6.2. Zusammenhang der FMD mit kardialer Funktion

Eine univariate Korrelationsanalyse zwischen endothelabhängiger flussvermittelter Vasodilatation und echokardiografisch erhobenen Parametern wurde innerhalb des Gesamtkollektivs durchgeführt. Die Ergebnisse fasst Tabelle 17 zusammen.

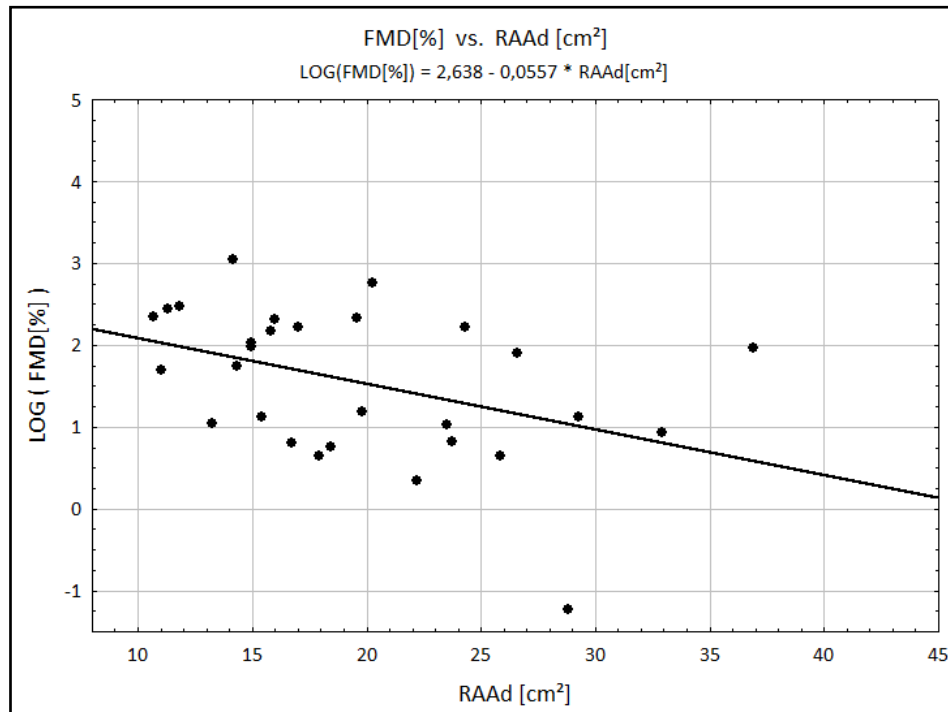
Parameter	Spearman	p	Signifikanz
<b>Linkskardiale Funktion</b>			
<b>FMD [%] &amp; LVAd (B-Modus)</b>	-0,013302	0,945399	n.s.
<b>FMD [%] &amp; LVAs (B-Modus)</b>	0,146305	0,448863	n.s.
<b>FMD [%] &amp; LAAd (B-Modus)</b>	-0,124332	0,490588	n.s.
<b>FMD [%] &amp; LVEVd (B-Modus)</b>	0,068602	0,699862	n.s.
<b>FMD [%] &amp; LVEVs (B-Modus)</b>	0,149274	0,399458	n.s.
<b>FMD [%] &amp; LV-SV (B-Modus)</b>	0,067380	0,704968	n.s.
<b>FMD [%] &amp; LV-EF (B-Modus)</b>	-0,097326	0,583980	n.s.
<b>Rechtskardiale Funktion</b>			
<b>FMD [%] &amp; RAAd (B-Modus)</b>	<b>-0,432551</b>	<b>0,013415</b>	<b>a</b>
<b>FMD [%] &amp; RVAd (B-Modus)</b>	<b>-0,343109</b>	<b>0,054541</b>	<b>(a)</b>
<b>FMD [%] &amp; RVAs (B-Modus)</b>	<b>-0,383798</b>	<b>0,030119</b>	<b>a</b>
<b>FMD [%] &amp; RVFAC (B-Modus)</b>	0,142229	0,437444	n.s.
<b>FMD [%] &amp; RV-length (B-Modus)</b>	-0,272727	0,219455	n.s.
<b>FMD [%] &amp; RVIDd-base (B-Modus)</b>	0,018634	0,934405	n.s.
<b>FMD [%] &amp; RVIDd-mid (B-Modus)</b>	-0,316770	0,150902	n.s.
<b>FMD [%] &amp; TAPSE (M-Modus)</b>	0,064760	0,733863	n.s.
(a): p<0,1 vs. Kontrollgruppe ; a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe ; n.s.: nicht signifikant			

**Tabelle 17** Korrelationen der relativen flussvermittelten Vasodilatation mit echokardiografischen Parametern

Es konnte eine moderate negative Korrelation der FMD mit der systolisch planimetrisch bestimmten Fläche des rechten Ventrikels (RVAs) mit  $r = -0,38$  ( $p = 0,03$ ) sowie ein Trend zur negativen Korrelation mit der diastolisch bestimmten Fläche (RVAd) mit  $r = -0,34$  ( $p = 0,054$ ) gezeigt werden.

Weiterhin zeigte sich eine signifikante negative Korrelation der FMD mit der rechtsatrialen enddiastolischen Fläche (RAAd) ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ). In der linearen Regressionsanalyse

erfolgte eine logarithmische Transformation der relativen FMD, Abbildung 30 zeigt die gebildete Regressionsgerade.



**Abbildung 30** Regressionsgerade zwischen relativer FMD und Fläche rechter Vorhof (RAAd) innerhalb des Gesamtkollektivs ( $r=-0,42$ ;  $p=0,02$ )

#### 4.7. Biomarker-Konzentrationen – PH-Subgruppenanalyse gemäß Dana-Point-Klassifikation

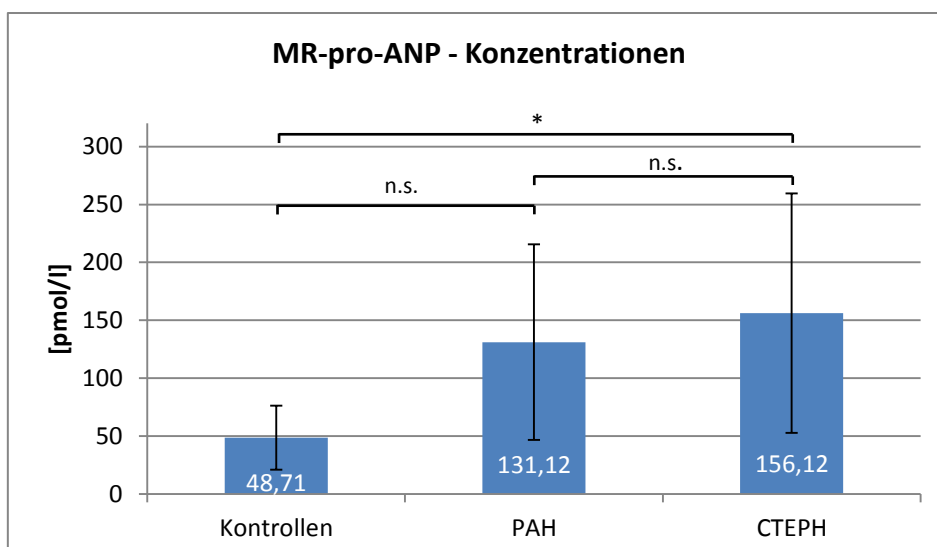
Die Analyseergebnisse der Konzentrationsbestimmungen von MR-pro-ANP als kardialer (atrialer) Marker und C-terminales-pro-Endothelin im Serum von peripher-venösem Blut sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Da für beide Serummarker keine Normalverteilung vorlag, wurden in diesem Kapitel lediglich entsprechende nichtparametrische Analyseverfahren angewandt.

		Kontrolle	PH (gesamt)	PAH	CTEPH
Parameter		MW ± SD [Min-Max]	MW ± SD [Min-Max]	MW ± SD [Min-Max]	MW ± SD [Min-Max]
MR-pro-ANP	[pmol/l]	48,71 ± 27,68 [12,93-119,40]	145,54 ± 94,90 <sup>aaa</sup> [20,41-380,40]	131,12 ± 84,52 [46,74-275,60]	156,12 ± 103,41 <sup>aa</sup> [20,41-380,40]
CT-pro-ET	[pmol/l]	12,58 ± 7,41 [4,63-30,62]	31,43 ± 20,68 <sup>aaa</sup> [6,87-100,80]	28,76 ± 26,68 [6,87-100,80]	33,38 ± 15,67 <sup>aaa b</sup> [7,84-46,87]
aaa: p<0,001 vs. Kontrollgruppe ; aa: p<0,01 vs. Kontrollgruppe ; a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe ; b: p< 0,05 vs. PAH					

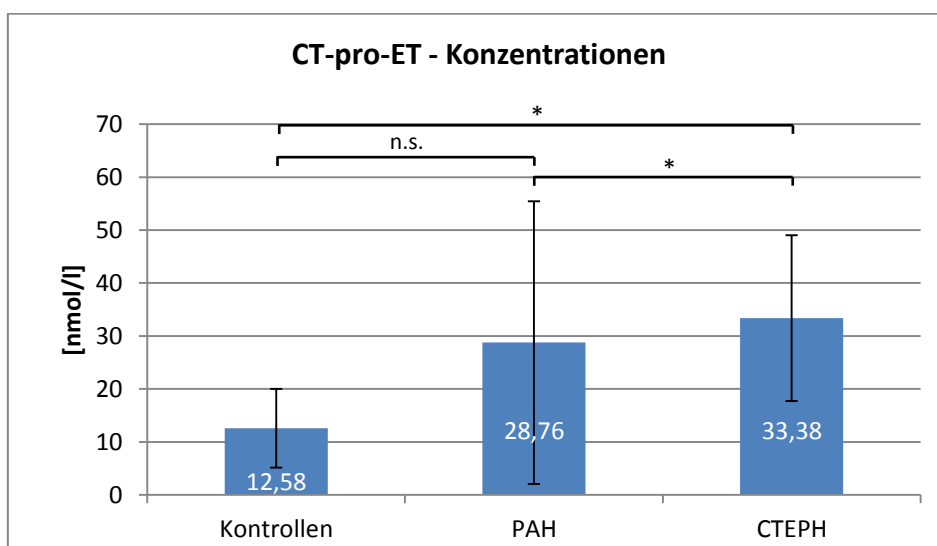
**Tabelle 18** Konzentrationen an Biomarkern im peripheren Blut, Subgruppenanalyse gemäß Dana Point Klassifikation

In der Subgruppenanalyse zeigten sich signifikant erhöhte Serumkonzentrationen an MR-pro-ANP und CT-pro-ET bei Patienten mit CTEPH im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Bei Patienten mit PAH waren MR-pro-ANP und CT-pro-ET gegenüber der Kontrollgruppe im Mittel ebenso erhöht, die Unterschiede erreichten jedoch noch keine Signifikanz.

Ein Vergleich beider PH-Subgruppen zeigte bei Patienten mit CTEPH gegenüber PAH-Patienten signifikant erhöhte Serumspiegel an CT-pro-ET (CT-pro-ET: 33,38 ± 15,67 vs. 28,76 ± 26,68 pmol/l, p=0,02). Die Abbildungen 31-32 fassen die Ergebnisse grafisch zusammen.



**Abbildung 31** Serum-Konzentrationen von MR-Pro-ANP [pmol/l], Vergleich von PAH, CTEPH und Kontrollen. Dargestellt ist MW ± SD (\*p<0,05; n.s. nicht signifikant).



**Abbildung 32** Serum-Konzentrationen von CT-pro-ET [nmol/l], Vergleich von PAH, CTEPH und Kontrollen. Dargestellt ist MW ± SD (\*p<0,05; n.s. nicht signifikant).



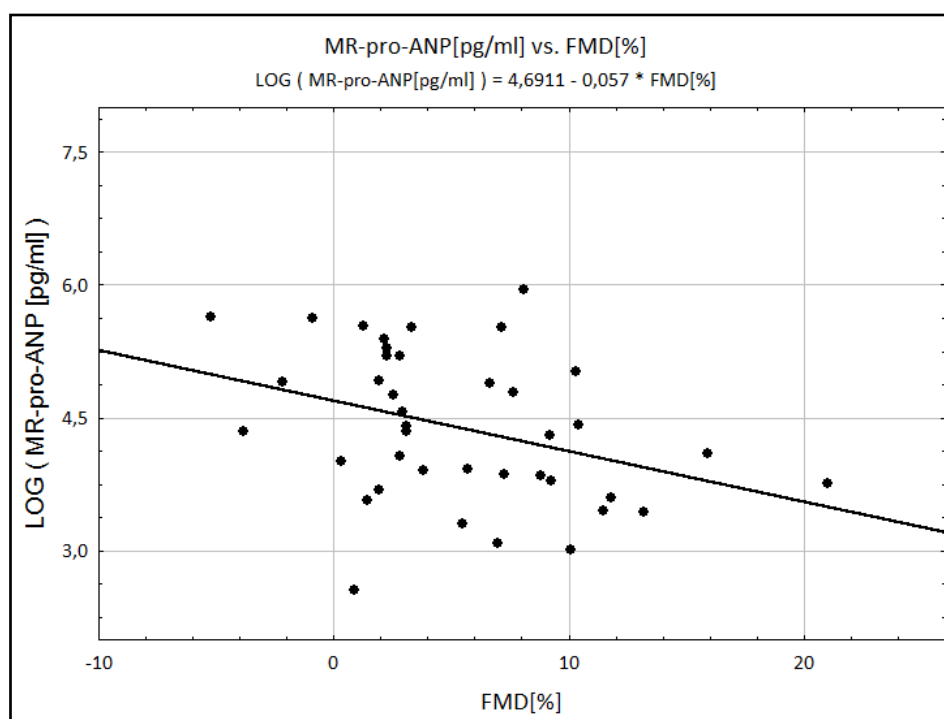
#### 4.8. Zusammenhang der FMD mit Biomarkern

Eine univariate Korrelationsanalyse zwischen endothelabhängiger flussvermittelter Vasodilatation und den Serumkonzentrationen an MR-pro-ANP und CT-pro-ET innerhalb des gesamten Kollektivs wurde durchgeführt. Die Ergebnisse fasst Tabelle 19 zusammen.

Parameter	Spearman	P	Signifikanz
<b>FMD [%] &amp; MR-pro-ANP [pmol/l]</b>	<b>-0,369</b>	<b>0,01924</b>	<b>a</b>
<b>FMD [%] &amp; CT-pro-ET [pmol/l]</b>	-0,141	0,38582	n.s.
a: p<0,05 vs. Kontrollgruppe ; n.s.: nicht signifikant			

**Tabelle 19** Korrelationen der endothelabhängigen flussvermittelten Dilatation mit den Biomarkern MR-pro-ANP und CT-pro-ET

Es zeigte sich eine negative Korrelation der FMD mit MR-pro-ANP ( $r=-0,37$ ,  $p=0,02$ ). Zur Durchführung einer linearen Regressionsanalyse erfolgte eine logarithmische Transformation der Konzentration von MR-pro-ANP, Abbildung 34 zeigt die gebildete Regressionsgerade.



**Abbildung 33** Regressionsgerade zwischen MR-pro-ANP und relativer FMD innerhalb des Gesamtkollektivs ( $r=-0,36$ ;  $p=0,02$ )

## 5. Diskussion

Das Hauptziel dieser Studie war es, bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nichtinvasiv die peripher-arterielle Endothelfunktion durch Bestimmung der flussabhängigen Vasodilatation zu erfassen und mit gesunden Kontrollprobanden zu vergleichen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine erniedrigte FMD der Arteria brachialis im Vergleich zu gesunden Kontrollen vorliegt. Die eingeschränkte flussabhängige Dilatation bei PH-Patienten konnte in unserer Studie in der Subgruppenanalyse sowohl bei PAH als auch bei CTEPH bestätigt werden. Die relative FMD der hier untersuchten Patienten mit PAH und CTEPH ( $n=26$ ) lag bei  $3,82 \pm 4,6$  % und ist somit vergleichbar mit der Studie von Wolff et al (2007). Dieser fand bei IPAH-Patienten im Alter von 46-55 Jahren ( $n=18$ ) eine mittlere FMD von 5,6 % (Wolff et al. 2007). Friedmann et al (2012) konnten zwischenzeitlich zeigen, dass bei Kindern mit IPAH ( $n=13$ ) im Alter von 6-20 Jahren die mittlere FMD nach standardisiertem Untersuchungsprotokoll bei  $5,1 \pm 2,1$  % liegt (Friedman et al. 2012). Während eine erniedrigte FMD bei der Subgruppe IPAH bereits in kleineren Kollektiven gezeigt wurde (Wolff et al. 2007; Gabrielli et al. 2011; Friedman et al. 2012), ist die periphere FMD bei Patienten mit CTEPH bisher nur unzureichend untersucht. Peled et al (2008) konnten an einer kleinen Gruppe von CTEPH-Patienten ( $n=7$ ) zwar nachweisen, dass Patienten gegenüber gesunden Kontrollen eine peripher-arterielle endotheliale Dysfunktion zeigen. Hierzu erfolgte die Erfassung allerdings mittels eines Endo-PAT-2000-Systems (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel), welches eine plethysmografische Pulswellenanalyse der Fingerkuppe nach kurzzeitiger Ischämie des Unterarmes durchführt. Direkte Veränderungen arterieller Gefäße können durch dieses Messverfahren jedoch nicht dargestellt werden (Peled et al. 2008). Rossi et al (2008) beschrieben in einer Medikamentenstudie an 9 Patienten mit CTEPH eine Verbesserung der FMD nach Gabe von Sildenafil. Es erfolgte jedoch kein Vergleich mit gesunden Kontrollen (Rossi et al. 2008).

Aktuelle Analysen der „Gutenberg Health study“ zeigten bei einem Kollektiv der deutschen Durchschnittsbevölkerung ( $n=5000$ , Alter  $55,5 \pm 10,9$  Jahre) eine mittlere FMD von  $8,08 \pm 4,88$  % (Schnabel et al. 2012). Diese Ergebnisse sind konsistent mit denen unserer eingeschlossenen Kontroll-Probanden, welche bei einem mittleren Alter von  $50,35 \pm 15,5$  Jahre eine relative FMD der Arteria brachialis von  $8,12 \pm 5,51$  % zeigen.

## 5.1. Studienkollektiv

### 5.1.1. Basischarakteristika und anthropometrische Daten

Das mittlere Alter der in dieser Studie eingeschlossen Patienten liegt bei  $55,46 \pm 15,50$  Jahren, mit einem Anteil von 73% weiblichen Patienten. Dies entspricht einer typischen Verteilung bei PAH. Die epidemiologischen Daten des REVEAL-Registers an 54 US-amerikanischen Zentren zeigten ein mittleres Alter der PAH-Patienten von  $53 \pm 14$  Jahren, 79% der erfassten Patienten waren weiblich (Badesch et al. 2010). Bei CTEPH hingegen zeigen jüngere epidemiologische Daten eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung und ein medianes Alter von 63 Jahren (Pepke-Zaba et al. 2011).

In unserer Studie wurde auf eine weitgehend gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen geachtet. In der Subgruppenanalyse waren die CTEPH-Patienten mit  $59,20 \pm 14,17$  Jahren jedoch signifikant älter gegenüber der Gruppe der PAH-Patienten mit  $50,36 \pm 16,42$  Jahren. Dies könnte den direkten Vergleich der PH-Subgruppen (PAH vs. CTEPH) beeinflussen (Gates et al. 2006; Black et al. 2009). Celermajer et al (1994) zeigten, dass die relative FMD bei Gesunden ab dem 40. Lebensjahr um bis zu 0,21% pro Jahr abnehmen kann (Celermajer et al. 1994). Die Altersverteilung in unserer Studie spiegelt jedoch die typische epidemiologische Verteilung der üblicherweise älteren CTEPH Patienten wider. Neben den weltweiten Registerdaten (Pepke-Zaba et al. 2011) zeigte ein direkter Vergleich zwischen PAH und CTEPH Patienten an europäischen Zentren ein medianes Alter von 58 Jahren bei CTEPH gegenüber 50,5 Jahren bei PAH (Bonderman et al. 2008).

### 5.1.2. Medikamentöse Begleitfaktoren

Zur Ermittlung der endothelunabhängigen Dilatationsfähigkeit eines arteriellen Gefäßes im Rahmen einer Positivkontrolle kann prinzipiell dem Probanden im Anschluss an eine FMD-Messung Glyceroltrinitrat sublingual verabreicht werden. Dieses Vorgehen wird auch von internationalen Richtlinien hinsichtlich der Durchführung von FMD-Messungen empfohlen (Corretti et al. 2002). Aufgrund der deutlichen hämodynamischen Limitation des Patientenkollektivs, insbesondere des niedrigen Ausgangsblutdruckes der PH-Patienten (RR systolisch/diastolisch:  $115,38 \pm 18,54$  mmHg /  $77,88 \pm 10,97$  mmHg), wurde hier nach ausführlicher Diskussion des Studienprotokolls zur Vermeidung einer Patientengefährdung durch hypotone Kreislaufreaktionen auf eine Nitratapplikation verzichtet. Bisherige Studien bzgl. FMD-Messungen bei PH-Patienten gingen in ihrem Studiendesign entsprechend vor (Friedman et al. 2012). Der Effekt eines niedrigeren Ausgangsblutdruckes, insbesondere des diastolischen Druckes auf die FMD-Messung ist unsicher. Möglicherweise ist der niedrige

Blutdruck neben einem erniedrigten HZV auch durch die Wirkung der PH-spezifischen Medikation mit Phosphodiesterase-Inhibitoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten oder Prostazyklinen bedingt. Eine Pausierung der Medikation im Rahmen dieser Studie war aber aus ethischen Gründen angesichts des Schweregrades der Erkrankung in dieser Cohorte (PAPm:  $48,0 \pm 13,7$  mmHg, PVR:  $837,6 \pm 476,8$  dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>) nicht vertretbar. Verschiedene kleinere Fall-Kontroll-Studien deuten auf einen positiven Effekt dieser Medikamente auf die FMD hin. Bei Männern mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und erektiler Dysfunktion konnte das zur Therapie der PAH zugelassene Tadalafil in einer Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie die FMD der Arteria brachialis deutlich verbessern (Rosano et al. 2005). Eine doppelblinde Fallkontroll-Studie an Rauchern zeigte hingegen keinen Unterschied zwischen Sildenafil oder Plazebo auf die FMD (Dishy et al. 2004). Bei Sklerodermie-Patienten konnte eine Verbesserung der FMD durch Bosentan dokumentiert werden (Sfikakis et al. 2007). Eine kleine Beobachtungsstudie an 9 CTEPH Patienten deutete auf eine Verbesserung der FMD unter Sildenafil hin (Rossi et al. 2008). Ein negativer Effekt von Sildenafil oder Bosentan auf die FMD der Arteria brachialis konnte bisher noch nicht gezeigt werden. Zusammengefasst kann angenommen werden, dass die periphere Endothelfunktion und somit die FMD durch die Medikamente verbessert wird. In unserer Studie war die FMD der PH-Patienten ohne Pausierung der Medikation dennoch deutlich niedriger als im Kontrollkollektiv.

## 5.2. Eigenschaften der Arteria carotis communis

Die sonografische Messung der Intima-Mediadicke gilt als Hinweis für das Vorhandensein einer systemischen Atherosklerose (Eleid et al. 2010). Auch nach Korrektur für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren gilt dieser Wert als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (O'Leary et al. 1999; Polak et al. 2011).

Alle hier untersuchten PH-Patienten zeigten eine IMT von  $0,57 \pm 0,14$  mm. Nach den angewandten Konsensusrichtlinien sollten Normalwerte bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren im Alter von 50 bis 60 Jahren unter 0,71 mm liegen (Touboul et al. 2007). Die niedrige IMT bestätigt die Auswahlkriterien des Patientenkollektivs im Hinblick auf fehlende klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren.

### 5.2.1. Steifigkeit und Dehnbarkeit der Arteria carotis communis

Der Distensionskoeffizient des in unserer Studie eingeschlossenen gesunden Kontrollkollektivs lag bei  $32,95 \pm 22,41$  10<sup>-3</sup>/kpa. Dies ist konsistent mit in der Literatur

beschriebenen Werten bei gesunden Erwachsenen. Van Bussel et al (2011) fanden beispielsweise bei gesunden Erwachsenen ( $n=293$ ) im Alter von  $42,6 \pm 0,6$  Jahren einen DC von  $25,7 \pm 7,2$  10<sup>-3</sup>/kpa (van Bussel et al. 2011). Ein direkter Vergleich der absoluten Werte zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Ultraschallsystemen erscheint aber nur begrenzt sinnvoll zu sein. Der DC zeigte auch in großen multizentrischen Studien, wie beispielsweise der „Arterial Stiffness and the Development of Hypertension“ (ARIC-Studie) mit mehr als 6900 Probanden, erhebliche Interobserver-Variabilitäten. Der Korrelationskoeffizient der DC-Messung der ACC für die Interobserver-Übereinstimmung lag trotz maximal standardisierter Bedingungen in der ARIC-Studie nur bei  $r=0,67$  (Liao et al. 1999; Arnett et al. 1999).

Die Subgruppenanalyse der Patienten mit pulmonaler Hypertonie zeigte in unserer Studie bei identischen Untersuchungsbedingungen und gleichem Untersucher bei PAH-Patienten eine signifikant verminderte Dehnbarkeit der ACC, sowohl gegenüber gesunden Kontrollen, als auch gegenüber CTEPH-Patienten. Zahlreiche Studien (z.B. ARIC) untersuchten die Steifigkeit und Dehnbarkeit der ACC (Liao et al. 1999), bei Patienten mit PAH ist ein erniedrigter Distensionskoeffizient bisher noch nicht beschrieben worden.

Um den Einfluss des niedrigeren systemischen Blutdruckes der PH-Patienten beim Vergleich der Dehnbarkeit und Gefäßelastizität zu reduzieren, wurde der  $\beta$ -Stiffness-Index berechnet. Auch hier konnte bei PAH-Patienten eine deutliche Steifigkeit der ACC nachgewiesen werden. Der elastische Modulus nach Young's, auch incremementeller Modulus ( $E_{inc}$ ) genannt, zeigte ebenso bei PAH höhere Werte im Sinne steiferer Carotiden an. Diese Indices beschreiben die Steifigkeit eines Gefäßes unabhängig der endothelialen Funktion bzw. in den letztgenannten Fällen auch unabhängig des Systemdruckes. Dies war für die vorliegenden Untersuchungen insofern von Bedeutung, als dass die native Beschaffenheit der Gefäßwand einen Einfluss auf die endothelial vermittelte Reaktion haben könnte.

Es bleibt nach unseren Untersuchungen zu spekulieren, auf welchen Mechanismen die erhöhte Steifigkeit der Arteria carotis bei PAH beruht. Die reduzierte Dehnbarkeit von Pulmonalarterien bei PAH konnte mit verschiedenen Techniken u.a. kernspin-tomografisch und durch intravasalen Ultraschall nachgewiesen werden (Swift et al. 2012; Lau et al. 2012). Langzeitbeobachtungen konnten zeigen, dass eine erhöhte pulmonalarterielle Steifigkeit mit schlechterem Überleben assoziiert ist (Gan et al. 2007). Dies ist durch die dem Krankheitsbild eigene Druckerhöhung des kleinen Kreislaufes erklärbar. Weiterhin zeigte ein erniedrigter pulmonalarterieller Distensionskoeffizient bereits Hinweise auf sehr geringe Widerstandserhöhungen des Lungenkreislaufs ohne Einbußen in der Ventrikelfunktion. Der erniedrigte pulmonale Distensionskoeffizient scheint demnach bereits ein frühes Anzeichen der Arteriopathie zu sein (Swift et al. 2012). Es wäre prinzipiell denkbar, dass die in unserer

Studie reduzierte Dehnbarkeit der ACC bei unauffälligen Intima-Media-Verhältnissen im Sinne einer beginnenden subklinischen Panvaskulopathie gesehen werden kann. Dies kann jedoch mit dieser Studie durch die Erfassung sonografischer Parameter nicht bewiesen werden.

### 5.3. Transthorakale Echokardiografie

Die komplexe Anatomie und pyramidenförmige Geometrie des rechten Ventrikels erschwert eine korrekte 2-dimensionale Darstellung. Durch die crista supraventrikularis - ein intracavitäres Muskelband - wird der RV funktionell getrennt und anatomisch in Einflusstrakt und Ausflusstrakt unterteilt (Dell'Italia 1991). Im Vergleich zum Einflusstrakt mit zirkulären und longitudinalen Fasern wird der Ausflusstrakt überwiegend nur durch longitudinale Fasern bestimmt. Während der systolischen Kontraktion erfolgt daher v.a. eine longitudinale Verkürzung von Basis zu Apex sowie eine radiale Verkürzung Richtung Septum (Grant et al. 1961; Torrent-Guasp et al. 2001; Haddad et al. 2008). Eine 2-dimensionale M-Modus Messung der Verkürzungsfraction erscheint zwar einfach durchführbar, sie erfasst jedoch überwiegend den Einflusstrakt und spiegelt aufgrund der komplexen Kontraktions- und Rotationsbewegung des RV die tatsächliche Funktion nur bedingt wieder (Lindqvist et al. 2003). Vergleichsweise gute Korrelationen von RV-EF konnten zur maximalen systolischen Gewebegeschwindigkeit gezeigt werden (tricuspid annular systolic velocity, TASV) (Park et al. 2012). Diese Untersuchungen sind jedoch beim Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie nur unzureichend überprüft worden. Die Veränderungen im Rahmen des hypertrophen Umbaus des rechten Ventrikels lassen das Kontraktionsverhalten nicht unberührt und könnten die Aussagekraft dieser Methoden einschränken. Gemäß den aktuellen Leitlinien wurde daher in den vorliegenden Untersuchungen die Planimetrie des Ventrikelcavums angewandt (Galie et al. 2009; Rudski et al. 2010). Im Vierkammerblick wurde hierzu das Ventrikelcavum in Systole und Diastole planimetriert und die rechtsventrikuläre Flächenänderung berechnet (RV fractional area change, RVFAC).

Einen weiteren gängigen Parameter der echokardiografischen Diagnostik stellt die Schätzung des systolischen Druckes im rechten Ventrikel dar (RVSP). Da bei dem hier untersuchten Kontrollkollektiv diese Methodik nur unzureichend durchführbar war (Notwendigkeit einer Trikuspidalinsuffizienz), wurde auf diesen Parameter verzichtet. Ferner lagen bei den Patienten invasive Druckmessungen vor und die Übereinstimmung der echokardiografischen Messung mit invasiven Messungen wird gemeinhin als im Einzelfall unzureichend eingestuft. Schließlich wird der RVSP im Rahmen der PH Diagnostik nicht als

Verlaufsparameter eingesetzt, sondern zur Einstufung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (Galie et al. 2009).

Die rechtsventrikuläre Diagnostik der Patienten ergab erwartungsgemäß eine eingeschränkte Ventrikelfunktion mit Vergrößerung von RA und RV. Gegenüber dem Kontrollkollektiv konnte eine Dilatation des RV mit erhöhtem rechtventrikulärem Querdurchmesser dokumentiert werden (RVIDd). Die Länge des rechten Ventrikels (RV-length) zeigte tendenziell höhere Werte gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv, erreichte jedoch kein statistisches Signifikanzniveau. Dies könnte am relativ kleinen Kontrollkollektiv liegen.

Eine Metaanalyse der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie von 36 Studien mit über 1200 gesunden Probanden ergab eine mittlere RVFAC von 49%. Nach dieser Meta-Analyse ist eine erniedrigte RVFAC unterhalb 35% anzusetzen. Die RVFAC des gesunden Kontrollkollektiv unserer Studie lag mit  $39,50 \pm 7,95 \%$  im unteren Drittel des Referenzbereichs (Rudski et al. 2010). Die Betrachtung der Beweglichkeit des Trikuspidalklappen-Anulus (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) ergab bei den PH-Patienten lediglich eine leichte Erniedrigung ohne Signifikanz gegenüber dem Kontrollkollektiv. Dies überrascht, zumal die TAPSE als einfach zu erhebender Kontraktilitätsmarker hinsichtlich der longitudinalen systolischen RV-Funktion mit positiver Assoziation zum Überleben zu sehen ist (Forfia et al. 2006). Allerdings setzt die Messung der TAPSE im M-Modus eine senkrechte Anlotung des Trikuspidalklappenringes voraus, was bei rechtsventrikulärer Dilatation erschwert sein kann. Weiterhin kann die TAPSE auch vom Ausmaß der Trikuspidalinsuffizienz beeinflusst werden. Bei schwerer TI können in Folge eines erhöhten Pendelvolumens falsch erhöhte oder normale Werte gemessen werden (Hsiao et al. 2006).

Die nach Leitlinien durchgeführte linksventrikuläre echokardiografische Diagnostik ergab in der planimetrischen Abschätzung, sowohl bei PH-Patienten als auch gesunden Kontrollen, Normwerte für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Das mittlere Schlagvolumen war bei den PH-Patienten zwar erniedrigt, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Kontrollkollektiv.

Die Verwertbarkeit der planimetrischen Formeln nach Simpson könnte bei PH Patienten eingeschränkt sein. Es handelt sich hierbei um eine Scheibchen-Summationsmethode, welche von einem runden Querschnitt des linken Ventrikels ausgeht. Durch die Kompression des Septums aufgrund der rechtsventrikulären Druckerhöhung werden hier die Grundbedingungen für die Berechnung unterlaufen. Ferner entsteht eine nicht unerhebliche Asynchronie zwischen Septum und freier Wand (Marcus et al. 2001; Marcus et al. 2008; Roeleveld et al. 2005). Da die Methodik auf der Bestimmung der minimalen systolischen und

maximalen diastolischen Fläche des LV beruht und weniger auf der exakten Determinierung von Systole / Diastole anhand des Ein- bzw. Ausstroms (Klappenschlüsse und Öffnungen), kann es zu Fehlbestimmungen kommen. Echokardiografisch beschrieben wird dieses Phänomen des septalen Shifts mit dem charakteristischen „D-Sign“ des LV bzw. „Septal bowing“ des RV (Ryan et al. 1985; Marcus et al. 2001).

In dieser Studie zeigte sich, trotz normaler planimetrisch bestimmter LV-EF, weiterhin ein signifikant erniedrigter enddiastolischer linksventrikulärer Diameter (LVEDd) sowie ein Trend zur reduzierten linksventrikulären Fläche (LVAd). Dies bestätigt trotz 2-dimensionaler planimetrischer Messungen eine linkskardiale Beeinträchtigung durch die eingeschränkte Rechtsherzfunktion. Vorarbeiten dieser Studie zeigen Hinweise, dass unter Belastung bei PH-Patienten eine reduzierte diastolische Füllung von linkem Vorhof und Ventrikel mit Reduktion des Schlagvolumens noch ersichtlicher werden (Hadasch et al. 2011; Groepenhoff et al. 2010). Ein Grund hierfür ist möglicherweise eine weitere rechtsventrikuläre Druckerhöhung unter Belastung.

Zusammengefasst ist bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie trotz normaler echokardiografischer LV-Parameter, insbesondere trotz normaler LV-EF, von einer Limitation in der linksventrikulären Hämodynamik auszugehen.

#### **5.4. Zusammenhang der FMD mit arteriellen Flusseigenschaften und kardialer Funktion**

Der exakte pathophysiologische Mechanismus der erniedrigten FMD bei pulmonaler Hypertonie ist nicht eindeutig geklärt. Für eine endotheliale Dysfunktion der Lungenstrombahn gibt es bereits etablierte Erklärungen. Relevant ist insbesondere eine Imbalance zwischen vasodilatativen (Prostazyklin, NO) und vasokonstriktorisches (Endothelin, Thromboxan-A, Vascular Endothelial Growth Factor) Mediatoren (Giaid et al. 1993; Giaid & Saleh 1995; Humbert et al. 2004). In einigen Studien konnte eine systemische Konzentrationsänderung dieser Mediatoren gezeigt werden (Cella et al. 2001; Bauer et al. 2002). Es scheint daher nicht verwunderlich, dass die hauptsächlich durch die endotheliale NO-Synthetase-Aktivität bedingte FMD bei Patienten mit PH beeinträchtigt ist.

Wolf et al (2007) zeigten in Ihrer Studie an 18 IPAH-Patienten, dass neben der erniedrigten FMD bei den Patienten eine Korrelation mit dem pulmonalvaskulären Ansprechen auf eine inhalative Therapie mit Iloprost besteht. Die prozentuale FMD korrelierte sowohl mit dem Rückgang des mittleren pulmonal arteriellen Druckes, als auch mit dem pulmonalvaskulären Widerstand bei einer Vasoreagibilitätsmessung. Als Erklärung sah die Arbeitsgruppe



insbesondere eine erniedrigte periphere eNOS-Aktivität unter anderem durch eine Erhöhung von asymmetrischem Dimethylarginine (ADMA), einem endogenen Inhibitor der NO-Synthetase (Wolff et al. 2007).

In unserer Studie konnten bei PH-Patienten erhöhte Serum-Spiegel des Propeptids CT-pro-Endothelin gegenüber gesunden Kontrollen nachgewiesen werden, passend zu den Ergebnissen früherer Studien, bei denen Endothelin-1 oder Big-Endothelin-1 analysiert wurde (Stewart et al. 1991; Bauer et al. 2002; Wilkens et al. 2003). Eine Korrelation mit der FMD konnte allerdings, möglicherweise bedingt durch das relativ kleine Kollektiv, nicht gezeigt werden. Epidemiologische Studien hinsichtlich des Zusammenhangs von Endothelin und der FMD liegen bisher kaum vor. Schnabel et al (2012) konnten eine negative Korrelation der Endothelinkonzentration mit der plethysmografisch erhobenen Pulswellenanalyse zeigen. Ein Zusammenhang mit der FMD konnte in einer multivariaten Analyse nicht festgestellt werden (Schnabel et al. 2012).

Eine weitere mögliche Erklärung der erniedrigten FMD peripherer Arterien bei PH ist in der hämodynamischen Limitation der Patienten zu sehen. Neben der bereits erwähnten Beeinflussung der linksventrikulären Hämodynamik zeigt die vorliegende Studie innerhalb des Gesamtkollektivs eine negative Korrelation der FMD mit den Ausmaßen des rechten Vorhofs (RAAd) und Ventrikels (RVAs). Dies deckt sich mit Beobachtungen von Friedmann et al (2012). In ihrer Studie an Kindern mit IPAHA konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass eine inverse Korrelation der FMD mit der Trikuspidalklappenrefluxgeschwindigkeit ( $r=0,75$ ) sowie mit dem rechtsventrikulären myokardialen Performance-Index ( $r=0,66$ ) besteht (Friedman et al. 2012).

Epidemiologische Daten hinsichtlich des Zusammenhangs von FMD und kardialer Funktion beschränkten sich bisher auf typische Linksherzerkrankungen mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Gokce et al. 2003; Fathi et al. 2004; Meyer et al. 2005). Im Jahre 2012, nach Erhebung dieser Studienergebnisse, wurden erstmals Daten einer epidemiologischen, multizentrischen Studie bzgl. des Zusammenhangs von Diameter und FMD der Arteria brachialis mit rechtsventrikulären Ausmaßen und der rechtsventrikulären Funktion veröffentlicht. Die „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ (MESA) untersuchte an über 2400 Probanden die rechtskardiale Funktion mittels MRT. Es konnte ein schwacher Zusammenhang der FMD mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen (RVEDV) beobachtet werden (Dibble et al. 2012). Aufgrund des epidemiologischen Studiendesigns und den historischen Vorgänger-Studien wurden Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall zwar ausgeschlossen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie zählten jedoch nicht zu den Ausschlusskriterien. Ein Vergleich mit unseren Untersuchungen ist daher nur bedingt sinnvoll.

Neben der Korrelation mit echokardiografischen rechtskardialen Parametern spricht auch die negative Korrelation mit dem atrialen natriuretischen Peptid in unserer Studie für eine Auswirkung der Hämodynamik und der rechtskardialen Morphologie auf die FMD. Während Untersuchungen an der Normalbevölkerung eher einen positiven Zusammenhang natriuretischer Peptide mit der Endothelfunktion sehen (Kathiresan et al. 2006), zeigen Untersuchungen an Herzinsuffizienten einen negativen Zusammenhang zwischen natriuretischen Peptiden und der FMD (Chong et al. 2004).

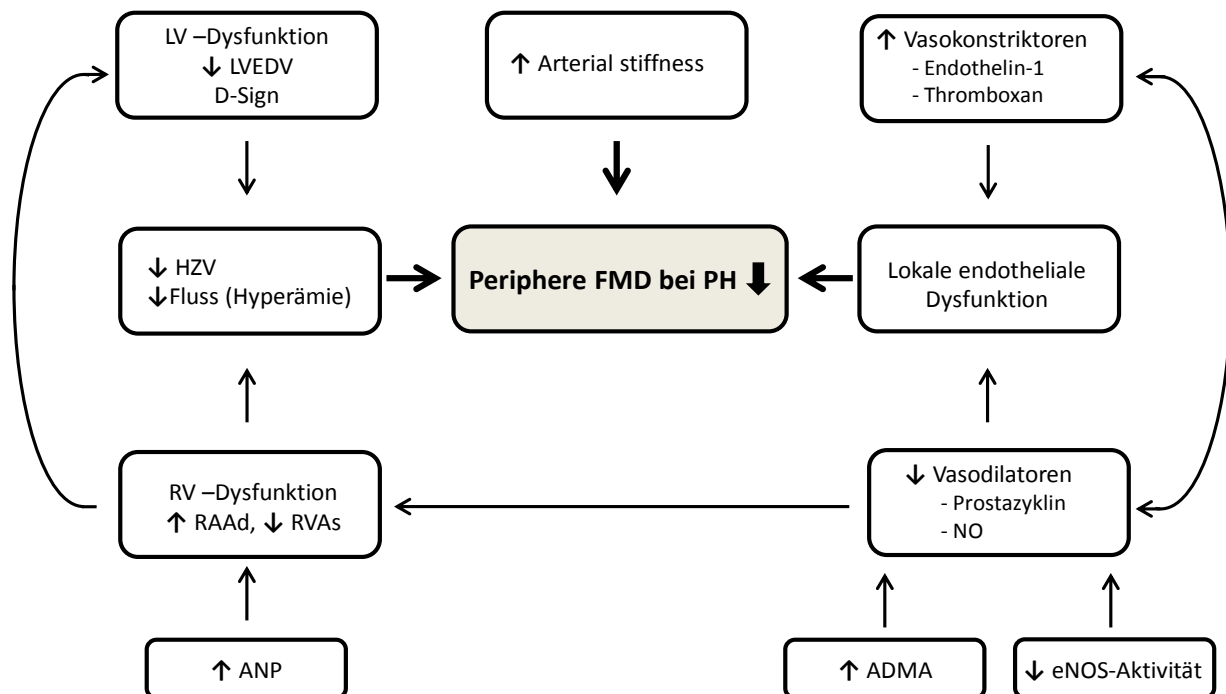
Die Auswirkung der Hämodynamik auf die FMD bei pulmonaler Hypertonie zeigen in unserer Studie auch die Flussgeschwindigkeiten der Arteria brachialis. Unter Hyperämie waren bei den gesamten PH-Patienten der diastolische Fluss, der mittlere Fluss sowie die Steigerung des mittleren Flusses signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollen. Da die hauptsächliche Ursache der Vasodilatation im Rahmen der FMD-Messungen die Mechanotransduktion eines Scherstress-Stimulus - in diesem Fall der luminale Blutfluss (Corretti et al. 2002) - mit konsekutiver NO-Produktion ist, sind die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten unter Hyperämie bei PH-Patienten und gesunden Kontrollen relevant. Hiergegen spricht zwar, dass sich die berechneten Scherraten als Quotient von Flussgeschwindigkeit und Ausgangsdiameter bei Patienten und gesunden Kontrollen nicht unterscheiden. Allerdings ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sicher belegt, welche Komponente (Ausgangs-, Spitzenflussgeschwindigkeit oder Geschwindigkeitssteigerung) den hauptsächlichen Einfluss auf die Mechanotransduktion hat (Thijssen et al. 2011).

Weiterhin resultiert die Steigerung des Flusses nach Öffnung der Blutsperre im Rahmen der FMD-Messung aus einem plötzlichen Abfall des lokalen Widerstandes des peripheren Gefäßbettes. Die Messung des Flusses ist dann eine Funktion von Druckgradient und Widerstand. Bei konstantem Druckgradienten während der Untersuchung ist daher von einem reduzierten Abfall des Widerstandes bei Patienten mit PH auszugehen. Ob dies durch eine geringere Gefäßdichte, eine verminderte Funktion der Kapillaren oder eine bereits bestehende Verminderung des Gefäßwiderstandes (Medikamente, niedriges Herzzeitvolumen) zu Stande kommt, wurde bisher weder beschrieben noch kann es mit diesen Untersuchungen geklärt werden.

Bisherige Studien bzgl. der FMD bei PH-Patienten erfassten lediglich absolute und relative Diameteränderungen der Arteria brachialis (Wolff et al. 2007; Friedman et al. 2012). Ein Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten unter Ruhebedingungen und Hyperämie bei solchen Patienten wurde bisher noch nicht gezeigt oder publiziert.

Zusammengefasst kann die erniedrigte FMD peripherer Arterien bei PH-Patienten insgesamt nicht als alleinige Folge einer lokalen endothelialen Dysfunktion gesehen werden, sondern ist Folge verschiedener Faktoren. Im Wesentlichen führt die Kombination aus RV- und LV-

Dysfunktion neben einer endothelialen Dysfunktion zur reduzierten flussvermittelten Vasodilatation. Abbildung 34 fasst das Zusammenspiel möglicher Parameter zusammen.



**Abbildung 34** Schematische Darstellung möglicher Einflussfaktoren auf die periphere flussvermittelte Vasodilatation bei pulmonaler Hypertonie

## 5.5. Methodenkritik / Limitationen dieser Studie

Die vorliegende Arbeit weist verschiedene Limitationen auf. Hier muss zuerst die technische Herausforderung bei der Bestimmung der FMD genannt werden. Die Untersuchungstechnik erfasst Veränderungen von Gefäßdurchmessern im Bereich bis zu einem Zehntel Millimeter, was eine sichere Probandenlagerung und optimale Schallbedingungen voraussetzt (Hardie et al. 1997; Welsch et al. 2002; Brook et al. 2005). Bei den durchgeführten Untersuchungen erfolgte jedoch eine strikte Einhaltung der empfohlenen Leitlinien (Corretti et al. 2002; Thijssen et al. 2011). Bei allen Probanden erfolgten die Messungen mit gleichbleibendem Untersucher und identischen Einstellungen des Sonografie-Gerätes im klimatisierten Untersuchungsraum. Ebenso wurde auf eine konstante Fixierung der Extremität geachtet. Die Vermessung des Arteriendurchmessers kann seit jüngerer Zeit computergestützt mit

Hilfe speziell hierfür entwickelter Software erfolgen. Diese Verfahren werden teilweise von multizentrischen, epidemiologischen Studien angewandt (Yeboah et al. 2009; Dibble et al. 2012). Hierbei ist es möglich, die Gefäßveränderung kontinuierlich und nicht nur nach einer festgelegten Zeit der Ischämie zu erfassen. Ebenso kann ein längerer Abschnitt des Gefäßes erfasst werden. Eine automatisierte Erfassung wäre sicherlich auch in unserer Studie wünschenswert gewesen, zumal gerade die FMD-Messungen relativ hohe Standardabweichungen zeigen. Durch einen Mittelwert von insgesamt 8 Diametern pro Messung wurde jedoch trotz nicht-computergestützter Auswertung eine größtmögliche Standardisierung erreicht.

Ein weiterer limitierender Faktor der vorliegenden Untersuchungen ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und Kontrollprobanden, welche weiterführende Subgruppenanalysen und ggf. eine Anwendung multivariater Modelle erschweren. Insbesondere musste bei den Korrelationsanalysen hinsichtlich der FMD mit echokardiografischen Parametern und Biomarkern aufgrund der Probandenanzahl auf das Gesamtkollektiv zurückgegriffen werden. Aufgrund der strengen Ausschlusskriterien, insbesondere im Hinblick auf klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Nikotinkonsum oder Linksherzerkrankungen, konnten im Beobachtungszeitraum nicht mehr geeignete Patienten rekrutiert werden. Vergleichbare Studien hinsichtlich FMD-Messungen bei PH-Patienten mussten ebenso geringe Fallzahlen in Kauf nehmen (Wolff et al. 2007; Peled et al. 2008; Friedman et al. 2012).

Neben klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sind zahlreiche biologische Einflussfaktoren auf die FMD beschrieben worden. Es besteht eine negative Korrelation zwischen Ruhediameter der Arteria brachialis und der FMD. Ebenso konnte neben einer zirkadianen Dynamik auch ein Zusammenhang mit dem Fettgehalt vorheriger Mahlzeiten sowie der Einnahme von Antioxidantien nachgewiesen werden (Celermajer et al. 1992; Hirsch et al. 2011; Vogel et al. 1997, Al Mheid et al 2011). Die Gesamtheit aller Einflussfaktoren lässt sich nicht komplett kontrollieren. Selbst große multizentrische Studien bzgl. der Untersuchung der Endothelfunktion bei Volkskrankheiten wie Atherosklerose oder KHK mussten entsprechende Limitationen eingestehen (Arnett et al. 1999; Liao et al. 1999; Dibble et al. 2012).

## 5.6. Schlussfolgerung und Perspektiven

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) sowie Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine eingeschränkte flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis aufweisen.

Weiterhin wurden in einem gut selektierten Patientenkollektiv mit PAH ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren ein erniedrigter Distensionskoeffizient der ACC sowie ein erhöhter  $\beta$ -Stiffnessindex festgestellt.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass PAH als Panvaskulopathie mit systemischer endothelialer Dysfunktion und einer reduzierten Elastizität peripherer Arterien angesehen werden kann.

Die reduzierte periphere Flussgeschwindigkeit unter Hyperämie bei PH sowie eine negative Korrelation der FMD mit ANP als myokardialer Insuffizienzmarker deuten, neben einer peripheren endothelialen Dysfunktion, zusätzlich auf eine direkte Auswirkung der rechtskardialen Funktion bzw. Hämodynamik auf die FMD bei PH-Patienten hin. Die Anwendung der Methode als direktes Maß für die periphere arterielle Endothelfunktion bei pulmonaler Hypertonie ist daher aufgrund der vorliegenden Daten bisher kritisch zu bewerten. Dennoch könnte die Methode aufgrund der Korrelation mit der rechtskardialen Funktion z.B. als prognostischer Marker und zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie bei PH-Patienten sinnvoll sein. Ebenso wäre die Anwendung zur Detektion frühzeitiger Krankheitsformen denkbar.

Zum weiteren Verständnis der komplexen pathophysiologischen Zusammenhänge der peripheren Endothelfunktion bei pulmonaler Hypertonie sind Longitudinalbeobachtungen wünschenswert. Insbesondere Untersuchungen vor und nach neuen Therapien sind notwendig. Bei CTEPH liegt durch eine pulmonale Thrombendarteriektomie an spezialisierten Zentren eine vielversprechende Behandlungsoption vor. So wären gerade bei CTEPH-Patienten FMD-Untersuchungen prä- und postoperativ, nach verbesserter Hämodynamik sowie ohne PH-spezifische Medikation möglich und hilfreich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, Kavtaradze N, Uphoff I, Hooper C, Tangpricha V, Alexander RW, Brigham K, Quyyumi AA (2011) Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 58: 186–192
2. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC (1995) Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 26: 1235–1241
3. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T (2006) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 98: 525–529
4. Arnett D, Chambless L, Kim H, Evans G, Riley W (1999) Variability in ultrasonic measurements of arterial stiffness in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ultrasound Med Biol* 25: 175–180
5. Badesch DB, Raskob G, Elliott C, Krichman A, Farber H, Frost A, Barst RJ (2010) Pulmonary Arterial Hypertension Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. *Chest* 137: 376–387
6. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galiè N (2009) Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: 78–84
7. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schäfers HJ (2002) Selective Upregulation of Endothelin B Receptor Gene Expression in Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation* 105: 1034–1036
8. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani M, Ageno W (2006) Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After a First Episode of Pulmonary Embolism. *Chest* 130: 172–175
9. Benigni A, Remuzzi G (1999) Endothelin antagonists. *Lancet* Jan 9; 353: 133–138
10. Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ (2009) Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H1109–H1116
11. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, Morton JJ, Dargie HJ, Peacock AJ (2007) NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 29: 737–744
12. Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28: 89–94

13. Bold AJ, Ma KK, Zhang Y, Bold ML, Bensimon M, Khoshbaten A (2001) The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2001 79: 705–714
14. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers H, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM (2008) Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 33: 325–331
15. Bond M, Wilmoth S, Enevold G, Strickland H (1989) Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 86: 33–36
16. Brook R, Grau M, Kehrer C, Dellegrottaglie S, Khan B, Rajagopalan S (2005) Intrasubject variability of radial artery flow-mediated dilatation in healthy subjects and implications for use in prospective clinical trials. *Am J Cardiol* 96: 1345–1348
17. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, Becker B (2005) Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: 1993–1999
18. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH (1999) Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci* 97: 689–695
19. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B (2009) Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S KRYPTOR®. *Clin Biochem* 42: 725–728
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340: 1111–1115
21. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE (1994) Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 24: 471–476
22. Cella G, Bellotto F, Tona F, Sbarai A, Mazzaro G, Motta G, Fareed J (2001) Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 120: 1226–1230
23. Chong AY, Blann AD, Patel J, Freestone B, Hughes E, Lip GY (2004) Endothelial Dysfunction and Damage in Congestive Heart Failure: Relation of Flow-Mediated Dilation to Circulating Endothelial Cells, Plasma Indexes of Endothelial Damage, and Brain Natriuretic Peptide. *Circulation* 110: 1794–1798
24. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R, International Brachial Artery Reactivity Task Force (2002) Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39: 257–265

25. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomes-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, La Gomez de Camara A, Cortina R, de la Calzada CS. (2005) Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7: 1011–1016
26. Dell'Italia L (1991) The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 16: 653–720
27. Derbyshire ER, Marletta MA (2012) Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. *Annu Rev Biochem* 81: 533–559
28. Dibble CT, Shimbo D, Barr RG, Bagiella E, Chahal H, Ventetuolo CE, Herrington DM, Lima JAC, Bluemke DA, Kawut SM (2012) Brachial Artery Diameter and the Right Ventricle: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle Study. *Chest* 142: 1399-1405
29. Dietz J (2005) Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res* 68: 8–17
30. Dishy V, Harris PA, Pierce R, Prasad HC, Sofowora G, Bonar HL, Wood AJJ, Stein CM (2004) Sildenafil does not improve nitric oxide-mediated endothelium-dependent vascular responses in smokers. *Br J Clin Pharmacol* 57: 209–212
31. DuBois D, DuBois EF (1916) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 17: 863–871
32. Egermayer P, Peacock A (2000) Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 15: 440–448
33. Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, Humphries J, Hurst RT (2010) Carotid Ultrasound Identifies High Risk Subclinical Atherosclerosis in Adults with Low Framingham Risk Scores. *J Am Soc Echocardiogr* 23: 802–808
34. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH (2004) The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 43: 616–623
35. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM (2006) Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1034–1041
36. Friebe A, Koesling D (2003) Regulation of Nitric Oxide-Sensitive Guanylyl Cyclase. *Circ Res* 93: 96–105
37. Friedman D, Szmuszkowicz J, Rabai M, Detterich JA, Menteeer J, Wood JC (2012) Systemic endothelial dysfunction in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension correlates with disease severity. *J Heart Lung Transplant* 31: 642–647
38. Fujisaki H, Ito H, Hirata Y, Tanaka M, Hata M, Lin M, Adachi S, Akimoto H, Marumo F, Hiroe M (1995) Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin-1 gene expression. *J Clin Invest* 96: 1059–1065



39. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373–376
40. Gabbay E, Yeow W, Playford D (2007) Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med* 175: A713
41. Gabrielli LA, Castro PF, Godoy I, Mellado R, Bourge RC, Alcaïno H, Chiong M, Greig D, Verdejo HE, Navarro M, Lopez R, Toro B, Quiroga C, Díaz-Araya G, Lavandero S, Garcia L (2011) Systemic oxidative stress and endothelial dysfunction is associated with an attenuated acute vascular response to inhaled prostanoid in pulmonary artery hypertension patients. *J Card Fail* 17: 1012–1017
42. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G (2005) Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148–2157
43. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barberà JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MTS, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30: 2493–2537
44. Gan C, Lankhaar J, Westerhof N, Marcus J, Becker A, Twisk J, Boonstra A, Postmus P, Vonk-Noordegraaf A (2007) Noninvasively Assessed Pulmonary Artery Stiffness Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 132: 1906-1912
45. Gates PE, Boucher ML, Silver AE, Monahan KD, Seals DR (2006) Impaired flow-mediated dilation with age is not explained by L-arginine bioavailability or endothelial asymmetric dimethylarginine protein expression. *J Appl Physiol* 102: 63–71
46. Giaid A, Saleh D (1995) Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 333: 214–221
47. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ (1993) Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 328: 1732–1739
48. Gokce N, Keaney J, JR, Hunter L, Watkins M, Nedeljkovic Z, Menzoian J (2003) Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 21: 1769–1775

49. Grant R, Downey F, Macmahon H (1961) The architecture of the right ventricular outflow tract in the normal human heart and in the presence of ventricular septal defects. *Circulation* 24: 223–235
50. Groepenhoff H, Westerhof N, Jacobs W, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A (2010) Exercise stroke volume and heart rate response differ in right and left heart failure. *Eur J Heart Fail* 12: 716–720
51. Hadasch K, Kaiser R, Frantz C, Lensch C, Bals R, Wilkens H (2011) Nicht-invasive Messung hämodynamischer Parameter bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie unter Belastung. *Pneumologie* 65: P371
52. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 117: 1436–1448
53. Hagendorff A (2008) Die transthorakale Echokardiografie bei Patienten im Erwachsenenalter – Ablauf einer standardisierten Untersuchung. *Ultraschall Med* 29: 344–374
54. Hardie KL, Kinlay S, Hardy DB, Wlodarczyk J, Silberberg JS, Fletcher PJ (1997) Reproducibility of brachial ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) for assessing endothelial function. *Aust N Z J Med* 27: 649–652
55. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Jones PL, Maitland ML, Michelakis ED, Morrell NW, Newman JH, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel NF, Yuan JX, Humbert M (2009) Inflammation, Growth Factors, and Pulmonary Vascular Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 54: 10–19
56. Hill BG, Dranka BP, Bailey SM, Lancaster JR, Darley-Usmar VM (2010) What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology. *J Biol Chem* 285: 19699–19704
57. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K, Marumo F (1993) Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 91: 1367–1373
58. Hirsch L, Shechter A, Feinberg M, Koren-Morag N, Shechter M (2011) The impact of early compared to late morning hours on brachial endothelial function and long-term cardiovascular events in healthy subjects with no apparent coronary heart disease. *Int J Cardiol* 151: 342–347
59. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohé C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth H, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JSR, Pittrow D (2012) Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* doi:pil: S0167-5273(12)01401-5. 10.1016/j.ijcard.2012.10.026. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23164592

60. Hsiao S, Lin S, Wang W, Yang S, Gin P, Liu C (2006) Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 19: 902–910
61. Humbert M (2010) Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 19: 59–63
62. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir E, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M (2004) Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: S13
63. Inoue A, Yanagisawa M, Takawa Y, Mitsui Y, Kobayashi M, Masaki T (1989) The human preproendothelin-1 gene. Complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem* 264: 14954–14959
64. Irzmański R, Banach M, Piechota M, Kowalski J, Barylski M, Cierniewski C, Pawlicki L (2007) Atrial and brain natriuretic peptide and endothelin-1 concentration in patients with idiopathic arterial hypertension: the dependence on the selected morphological parameters. *Clin Exp Hypertens* 29: 149–164
65. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Lüscher TF (1995) Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 91: 1314–1319
66. Kathiresan S, Gona P, Larson MG, Vita JA, Mitchell GF, Tofler GH, Levy D (2006) Cross-Sectional Relations of Multiple Biomarkers From Distinct Biological Pathways to Brachial Artery Endothelial Function. *Circulation* 113: 938–945
67. Kimura S, Kasuya Y, Sawamura T, Shinimi O, Sugita Y, Yanagisawa M, Goto K, Masaki T (1989) Conversion of big endothelin-1 to 21-residue endothelin-1 is essential for expression of full vasoconstrictor activity: structure-activity relationships of big endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 Suppl 5: 5-7; discussion S18
68. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34: 888–894
69. Lang IM (2004) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension — Not So Rare after All. *N Engl J Med* 350: 2236–2238
70. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgo JP (1985) Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 72: 1257–1269
71. Lau EMT, Iyer N, Ihsar R, Bailey BP, Adams MR, Celermajor DS, Morty RE (2012) Abnormal Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Arterial Hypertension: In Vivo Study with Intravascular Ultrasound. *PLoS One*. 2012;7(3):e33331. doi: 10.1371/journal.pone.0033331. Epub 2012 Mar 30. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22479385

72. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27: 2588–2605
73. Le Sauzeau V, Jeune H., Cario-Toumaniantz C., Smolenski A., Lohmann S., Bertoglio J., Chardin P., Pacaudi P., Loirandi G. (2000) Cyclic GMP-dependent Protein Kinase Signaling Pathway Inhibits RhoA-induced Ca<sup>2+</sup> Sensitization of Contraction in Vascular Smooth Muscle. *J Biol Chem* 275: 21722–21729
74. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC (1993) Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 341: 1105–1109
75. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J (2004) Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 764–770
76. Levin ER, Isackson PJ, Hu RM (1991) Endothelin increases atrial natriuretic peptide production in cultured rat diencephalic neurons. *Endocrinology* 128: 2925–2930
77. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G (1999) Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 34: 201–206
78. Lindqvist P, Henein M, Kazzam E (2003) Right Ventricular Outflow-Tract Fractional Shortening: An Applicable Measure of Right Ventricular Systolic Function. *Eur J Echocardiogr* 4: 29–35
79. Mackenzie I, Wilkinson I, Cockcroft J (2002) Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 95: 67–74
80. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, Vonk-Noordegraaf A (2008) Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 51: 750–757
81. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Postmus PE, Heethaar RM, van Rossum AC, Boonstra A (2001) Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest* 119: 1761–1765
82. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M (1986) Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 74: 484–492
83. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, Pacher R, Berger R (2005) Flow-Mediated Vasodilation Predicts Outcome in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 46: 1011–1018
84. Moncada S, Radomski MW, Palmer RM (1988) Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol* 37: 2495–2501

85. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A (2004) Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 50: 234-6
86. Morice AH, Pepke-Zaba J, Brown MJ, Thomas PS, Higenbottam TW (1990) Atrial natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 3: 910–913
87. Moser KM, Bloor CM (1993) Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 103: 685–692
88. Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, Donald AE, Taylor M, Vallance P, Deanfield JE, MacAllister RJ (2001) Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res* 88: 145–151
89. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K (2000) Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 102: 865–870
90. O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S (1999) Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med* 340: 14–22
91. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE (2002) Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 15: 426–444
92. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, Chan M, Beardsworth A, Barst RJ (2012) Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol* 60: 768–774
93. Park J, Kim JH, Lee J, Choi SW, Jeong J, Seong I (2012) Evaluation of Right Ventricular Systolic Function by the Analysis of Tricuspid Annular Motion in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Cardiovasc Ultrasound* 20: 181-188
94. Peacock AJ, Dawes KE, Shock A, Gray AJ, Reeves JT, Laurent GJ (1992) Endothelin-1 and endothelin-3 induce chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7: 492–499
95. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S (2007) An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30: 104–109
96. Peled N, Bendayan D, Shitrit D, Fox B, Yehoshua L, Kramer MR (2008) Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 102: 1791–1796
97. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350: 2257–2264
98. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera

- JA, Perrot M de, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G (2011) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 124: 1973–1981
99. Piechota M, Banach M, Jacoń A, Rysz J (2008) Natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Cell Mol Biol Lett* 13: 155–181
  100. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74: 1399–1406
  101. Plotnick G, Corretti M, Vogel R (1997) Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 278: 1682–1686
  102. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB (2011) Common Carotid Artery Intima-Media Thickness Progression as a Predictor of Stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke* 42: 3017–3021
  103. Presberg K, Dincer H (2003) Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 9: 131–138
  104. Price L, Wort S, Perros F, Dorfmueller P, Huertas A, Montani D, Cohen-Kaminsky S, Humbert M (2012) Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 141: 210
  105. Pyke KE, Tschakovsky ME (2005) The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 568: 357–369
  106. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD (1992) Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke* 23: 1062–1068
  107. Roeleveld RJ, Marcus JT, Faes TJC, Gan T, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A (2005) Interventricular Septal Configuration at MR Imaging and Pulmonary Arterial Pressure in Pulmonary Hypertension. *Radiology* 234: 710–717
  108. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G (2005) Chronic Treatment with Tadalafil Improves Endothelial Function in Men with Increased Cardiovascular Risk. *Eur Urol* 47: 214–222
  109. Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani H, Grünig E, Halank M, Hoeper M, Leuchte H, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz C (2011a) Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr* 136: 2601–2625
  110. Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, Felgendreher R, Freyhaus H, Grünig E (2011b) Pulmonary hypertension due to left heart disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 154: 34–44
  111. Rossi R, Nuzzo A, Lattanzi A, Coppi F, Modena MG (2008) Sildenafil improves endothelial function in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 21: 172–177

112. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB (2010) Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23: 685–713
113. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF (1985) An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 5: 918–927
114. Schnabel RB, Wild PS, Schulz A, Zeller T, Sinning CR, Wilde S, Kunde J, Lubos E, Lackner KJ, Warnholtz A, Gori T, Blankenberg S, Munzel T (2012) Multiple Endothelial Biomarkers and Noninvasive Vascular Function in the General Population: The Gutenberg Health Study. *Hypertension* 60: 288–295
115. Seino Y, Ogawa A, Ymashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T (2004) Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 6: 295–300
116. Sfrikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, Tousoulis D, Fragiadaki KG, Katsichti P, Stefanadis C, Mavrikakis M (2007) Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 56: 1985–1993
117. Simonneau G (2013a) [Vortrag]. Introduction. 5th world symposium on pulmonary hypertension, Nizza, Frankreich 27.02.13 bis 01.03.2013. (Vorgetragen am 27.02.2013)
118. Simonneau G (2013b) [Vortrag]. Definitions and classifications and particularities of different PAH subgroups. 5th world symposium on pulmonary hypertension, Nizza, Frankreich 27.02.13 bis 01.03.2013. (Vorgetragen am 27.02.2013)
119. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing Z, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R (2009) Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: 43–54
120. Snyder SH (2009) Obituary: Robert Furchgott (1916-2009). *Nature* 460: 47
121. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D (1991) Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 114: 464–469
122. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332: 78–81
123. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot C, Kiely DG, Wild JM (2012) Pulmonary Artery Relative Area Change Detects Mild Elevations in Pulmonary Vascular Resistance and Predicts Adverse Outcome in Pulmonary Hypertension. *Invest Radiol* 47: 571–577
124. Takuwa N, Takuwa Y, Yanagisawa M, Yamashita K, Masaki T (1989) A novel vasoactive peptide endothelin stimulates mitogenesis through inositol lipid turnover in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 264: 7856–7861

125. Takuwa Y, Kasuya Y, Takuwa N, Kudo M, Yanagisawa M, Goto K, Masaki T, Yamashita K (1990) Endothelin receptor is coupled to phospholipase C via a pertussis toxin-insensitive guanine nucleotide-binding regulatory protein in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 85: 653–658
126. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ (2011) Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300: H2–H12
127. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M (2001) The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13: 301–319
128. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif J, Taylor A, Vicaute E, Woo K, Zannad F, Zureik M (2007) Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis* 23: 75–80
129. Tsujimoto T, Kajio H, Takahashi Y, Kishimoto M, Noto H, Yamamoto-Honda R, Kamimura M, Morooka M, Kubota K, Shimbo T, Hiroe M, Noda M (2011) Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. *BMJ Open* 1(2):e000139. doi:10.1136/bmjopen-2011-000139. (letzter Zugriff 27.07.2013)
130. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, AL-Nahhas A (2007) Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med* 48: 680–684
131. van Bussel BC, Schouten F, Henry RM, Schalkwijk CG, Boer MR de, Ferreira I, Smulders YM, Twisk JW, Stehouwer CD (2011) Endothelial Dysfunction and Low-Grade Inflammation Are Associated With Greater Arterial Stiffness Over a 6-Year Period. *Hypertension* 58: 588–595
132. van de Laar RJ, Ferreira I, van Mechelen W, Prins MH, Twisk JW, Stehouwer CD (2009) Lifetime Vigorous But Not Light-To-Moderate Habitual Physical Activity Impacts Favorably on Carotid Stiffness in Young Adults: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Hypertension* 55: 33–39
133. Vogel R, Corretti M, Plotnick G (1997) Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 79: 350–354
134. Welsch MA, Allen JD, Geaghan JP (2002) Stability and reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Med Sci Sports Exerc* 34: 960–965
135. Wiedemann R, Ghofrani HA, Weissmann N, Schermuly R, Quanz K, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H (2001) Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation. *J Am Coll Cardiol* 38: 1130–1136



136. Wijeyaratne CN, Moulton PJ (1993) The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 343–346
137. Wilkens H, Bauer M, Forestier N, König J, Eichler A, Schneider S, Schäfers HJ, Sybrecht GW. (2003) Influence of Inhaled Iloprost on Transpulmonary Gradient of Big Endothelin in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circulation* 107: 1509–1513
138. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoeper M, Kramm T, Krüger U, Langer F, Schäfers H, Schmidt M, Seyfarth H, Wahlers T, Worth H, Mayer E (2010) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr* 135: 125–130
139. Wolff B, Lodziewski S, Bollmann T, Opitz CF, Ewert R (2007) Impaired peripheral endothelial function in severe idiopathic pulmonary hypertension correlates with the pulmonary vascular response to inhaled iloprost. *Am Heart J* 153: 1088.e1-1088.e7
140. Xu D, Emoto N., Giaid A., Slaughter C., Kaw S., deWit D., Yanagisawa M. (1994) ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell* 78: 473–485
141. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411–415
142. Yanagisawa M, Masaki T (1989) Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control. *Biochem Pharmacol* 38: 1877–1883
143. Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH (1986) Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci* 38: 1827–1833
144. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG (2004) Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 126: 1330–1336
145. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM (2009) Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 120: 502–509
146. Yetik-Anacak G, Catravas JD (2006) Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 45: 268–276
147. Zeeuw D de, Janssen WM, Jong PE de (1992) Atrial natriuretic factor: its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 41: 1115–1133

## 7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>ABBILDUNG 1</b>	SCHEMATISCHES BEISPIEL FÜR DIE BESTIMMUNG DER RECHTSVENTRIKULÄREN FLÄCHENÄNDERUNG .....	16
<b>ABBILDUNG 2</b>	SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER MECHANOTRANSDUKTION MIT FOLGENDEN SIGNALKASKADEN .....	20
<b>ABBILDUNG 3</b>	DARSTELLUNG DER A. CAROTIS COMMUNIS MIT BESTIMMUNG DER INTIMA-MEDIA-DICKE .....	28
<b>ABBILDUNG 4</b>	DARSTELLUNG DER A. CAROTIS COMMUNIS ZUR MESSUNG DER GEFÄßWANDBEWEGUNG .....	28
<b>ABBILDUNG 5</b>	DARSTELLUNG DER A. CAROTIS COMMUNIS ZUR BESTIMMUNG DER ARTERIELLEN FLUSSGESCHWINDIGKEITEN ....	30
<b>ABBILDUNG 6</b>	SONOGRAFISCHE MESSUNG DES DURCHMESSERS DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER .....	31
<b>ABBILDUNG 7</b>	FLUSSGESCHWINDIGKEITEN DER ARTERIA BRACHIALIS IN RUHE UND NACH ERZEUGTER HYPERÄMIE .....	32
<b>ABBILDUNG 8</b>	SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER TRACE-TECHNOLOGIE .....	35
<b>ABBILDUNG 9</b>	RUHEBLUTDRUCK NACH GRUPPEN.....	39
<b>ABBILDUNG 10</b>	RUHEHERZFREQUENZ NACH GRUPPEN.....	39
<b>ABBILDUNG 11</b>	SYSTOLISCHER, DIASTOLISCHER UND MITTLERER PULMONALARTERIELLER DRUCK DER PATIENTEN .....	41
<b>ABBILDUNG 12</b>	PULMONALVASKULÄRER WIDERSTAND DER PATIENTEN .....	41
<b>ABBILDUNG 13</b>	HZV DER PATIENTEN .....	42
<b>ABBILDUNG 14</b>	INTIMA-MEDIA-DICKE DER STUDIENPOPULATION NACH GRUPPEN.....	43
<b>ABBILDUNG 15</b>	FLUSSGESCHWINDIGKEITEN DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER NACH GRUPPEN UNTER RUHEBEDINGUNGEN .....	45
<b>ABBILDUNG 16</b>	FLUSSGESCHWINDIGKEITEN DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER NACH GRUPPEN UNTER HYPERÄMIE .....	47
<b>ABBILDUNG 17</b>	SCHERRATEN UNTER RUHEBEDINGUNGEN UND HYPERÄMIE DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER .....	48
<b>ABBILDUNG 18</b>	ABSOLUTE GEFÄßDIAMETERÄNDERUNG UNTER HYPERÄMIE VERGLEICH VON PH-PATIENTEN UND KONTROLLEN	50
<b>ABBILDUNG 19</b>	RELATIVE GEFÄßDIAMETERÄNDERUNG UNTER HYPERÄMIE VERGLEICH VON PH-PATIENTEN UND KONTROLLEN..	50
<b>ABBILDUNG 20</b>	ABSOLUTE GEFÄßDIAMETERÄNDERUNG UNTER HYPERÄMIE VERGLEICH VON PAH, CTEPH UND KONTROLLEN..	52
<b>ABBILDUNG 21</b>	RELATIVE GEFÄßDIAMETERÄNDERUNG UNTER HYPERÄMIE VERGLEICH VON PAH, CTEPH UND KONTROLLEN....	52
<b>ABBILDUNG 22</b>	SYSTOLISCHE LV-FUNKTION, M-MODUS, BERECHNET NACH DER TEICHHOLZFORMEL. ....	54
<b>ABBILDUNG 23</b>	SYSTOLISCHE LV-FUNKTION, 4-KAMMERBLICK, B-MODUS, BERECHNET BIPLAN NACH SIMPSON. ....	55
<b>ABBILDUNG 24</b>	PLANIMETRIE DES RECHTEN VENTRIKELS, IM 4-KAMMERBLICK, B-MODUS .....	56
<b>ABBILDUNG 25</b>	RECHTSVENTRIKULÄRE FLÄCHENÄNDERUNG, IM 4-KAMMERBLICK, B-MODUS. ....	57
<b>ABBILDUNG 26</b>	VERGRÖßERUNG DES RECHTEN VORHOFES, IM 4-KAMMERBLICK, B-MODUS.....	57
<b>ABBILDUNG 27</b>	RV-DIAMETER, IM 4-KAMMERBLICK, B-MODUS. ....	58
<b>ABBILDUNG 28</b>	RV-LÄNGSDURCHMESSERS, IM 4-KAMMERBLICK, B-MODUS. ....	59
<b>ABBILDUNG 29</b>	TAPSE (TRICUSPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION), IM 4-KAMMERBLICK, M-MODUS. ....	59
<b>ABBILDUNG 30</b>	REGRESSIONSGERADE ZWISCHEN RELATIVER FMD UND FLÄCHE RECHTER VORHOF .....	62
<b>ABBILDUNG 31</b>	SERUM-KONZENTRATIONEN VON MR-PRO-ANP, VERGLEICH VON PAH, CTEPH UND KONTROLLEN .....	64
<b>ABBILDUNG 32</b>	SERUM-KONZENTRATIONEN VON CT-PRO-ET, VERGLEICH VON PAH, CTEPH UND KONTROLLEN. ....	64
<b>ABBILDUNG 33</b>	REGRESSIONSGERADE ZWISCHEN MR-PRO-ANP UND RELATIVER FMD .....	65
<b>ABBILDUNG 34</b>	SCHEMATISCHE DARSTELLUNG MÖGLICHER EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE FMD BEI PULMONALER HYPERTONIE ...	75

<b>TABELLE 1</b>	KLINISCHE KLASSIFIKATION DER PULMONALEN HYPERTONIE NACH DER 4. PH-WELTKONFERENZ DANA POINT .....	12
<b>TABELLE 2</b>	BASISCHARAKTERISTIKA DER STUDIENTEILNEHMER .....	37
<b>TABELLE 3</b>	ANTHROPOMETRISCHE DATEN, RUHEBLUTDRUCK UND -HERZFREQUENZ ALLER STUDIENTEILNEHMER .....	38
<b>TABELLE 4</b>	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER DES PATIENTENKOLLEKTIVS IM RECHTSHERZKATHETER.....	40
<b>TABELLE 5</b>	VERTEILUNG DER PH-SPEZIFISCHEN MEDIKAMENTENKLASSEN DER PH-PATIENTEN .....	42
<b>TABELLE 6</b>	INTIMA-MEDIA-DICKE DER STUDIENPOPULATION NACH GRUPPEN .....	43
<b>TABELLE 7</b>	ELASTIZITÄTSPARAMETER UND -INDICES DER STUDIENPOPULATION NACH GRUPPEN. ....	44
<b>TABELLE 8</b>	FLUSSGESCHWINDIGKEITEN DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER UNTER RUHEBEDINGUNGEN.....	45
<b>TABELLE 9</b>	FLUSSGESCHWINDIGKEITEN DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER UNTER HYPERÄMIE .....	46
<b>TABELLE 10</b>	RELATIVE FLUSSÄNDERUNGEN DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER UNTER HYPERÄMIE .....	47
<b>TABELLE 11</b>	SCHERRATEN UND RELATIVE SCHERRATENÄNDERUNG DER ARTERIA BRACHIALIS DEXTER .....	48
<b>TABELLE 12</b>	GEFÄßDIAMETER UNTER RUHEBEDINGUNGEN UND UNTER HYPERÄMIE, VERGLEICH PH UND KONTROLLEN .....	49
<b>TABELLE 13</b>	GEFÄßDIAMETER UNTER RUHEBEDINGUNGEN UND UNTER HYPERÄMIE, VERGLEICH PAH, CTEPH, KONTROLLEN ..	51
<b>TABELLE 14</b>	VERGLEICH DER IN DER ECHOKARDIOGRAFIE ERMITTELTEN LINKSKARDIALEN PARAMATER.....	53
<b>TABELLE 15</b>	VERGLEICH DER IN DER ECHOKARDIOGRAFIE ERMITTELTEN RECHTSKARDIALEN PARAMETER .....	55
<b>TABELLE 16</b>	KORRELATIONEN DER RELATIVEN FMD MIT PERIPHEREN ARTERIELLEN FLUSSEIGENSCHAFTEN .....	60
<b>TABELLE 17</b>	KORRELATIONEN DER RELATIVEN FMD MIT ECHOKARDIOGRAFISCHEN PARAMETERN .....	61
<b>TABELLE 18</b>	KONZENTRATIONEN AN BIOMARKERN IM PERIPHEREN BLUT.....	63
<b>TABELLE 19</b>	KORRELATIONEN DER RELATIVEN FMD MIT DEN BIOMARKERN MR-PRO-ANP UND CT-PRO-ET.....	65

## 8. Publikationen und Danksagung

### 8.1. Abstracts / Kongressbeiträge über pulmonale Hypertonie

**2013** Periphere arterielle Endothelfunktion bei Patienten mit IPAH oder CTEPH.  
**C. Lensch**, R. Kaiser, R. Bals, H. Wilkens. P218: 54. Kongress der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Hannover, 20.03.-23.03.2013

**2012** Impaired peripheral brachial endothelial function in IPAH and CTEPH without cardiovascular risk factors.  
**C. Lensch**, R. Kaiser, R. Bals, H. Wilkens. P934: European Respiratory Society (ERS) Annual Congress 2012, Vienna, Austria, 01.-05.09.2012

Kardiale Bioimpedanz als nicht-invasives Monitoring bei Patienten mit pulmonaler Hypertension.

**C. Lensch**, R. Kaiser, R. Bals, H. Wilkens. P365. 53. Kongress der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Dresden, 29.03.-01.04.2012

**2011** Cardiac bioimpedance as a non-invasive tool in patients with pulmonary hypertension.  
**C. Lensch**, R. Kaiser, C. Frantz, R. Bals, H. Wilkens. P2169: European Respiratory Society (ERS) Annual Congress 2011, Amsterdam, Netherlands, 24.09.-28.09.2011

Cardiac bioimpedance during exercise testing in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.

R. Kaiser, C. Frantz, K. Hadasch, **C. Lensch**, R. Bals, H. Wilkens. P1539: European Respiratory Society (ERS) Annual Congress 2011, Amsterdam, Netherlands, 24.09.-28.09.2011

Endotheliale TSP-1 Ausschüttung durch Scherstress bei pulmonaler Hypertonie.  
C. Frantz, R. Kaiser, **C. Lensch**, R. Bals, H. Wilkens. P367. 52. Kongress der  
deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP),  
Dresden, 07.04.-10.04.2011

Cardiac Bioimpedance for noninvasive assessment of hemodynamics in patients with  
pulmonary hypertension (2011)  
R. Kaiser, **C. Lensch**, R. Bals, H. Wilkens. CHEST 140:715A

Nicht invasive Messung hämodynamischer Parameter bei Patienten mit pulmonal  
arterieller Hypertonie unter Belastung.  
K. Hadasch, R. Kaiser, C. Frantz, **C. Lensch**, R. Bals, H. Wilkens. 52. Kongress der  
deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP),  
Dresden, 07.04.-10.04.2011

## 8.2. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei **Frau Prof. Dr. Heinrike Wilkens** für die Überlassung des Themas dieser Arbeit bedanken. Ich danke ihr besonders für ihr Vertrauen und die Geduld, die sie mir entgegengebracht hat, für ihre Anleitung und kritischen Anmerkungen. Ihr persönliches Engagement und ihre wiederkehrende Motivation haben mich maßgeblich vorangebracht. Sie war nicht nur eine Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation, sondern auch während meiner gesamten bisherigen klinischen Ausbildung an der Klinik für Innere Medizin V.

Ebenfalls bedanke ich mich bei **Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Bals**, Direktor der Klinik für Innere Medizin V der Universitätskliniken des Saarlandes, für die Möglichkeit an seiner Klinik diese Dissertation erstellen zu können. Danke auch allen Mitarbeitern der Klinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt **Herrn Dr. Ralf Kaiser** für die Idee zu dieser Studie und die sehr gute Betreuung und Unterstützung während der Datenerhebung und die Hilfestellung und Beratung bei der statistischen Auswertung. Er hat mir bei Schwierigkeiten und Fragen stets hilfreich zur Seite gestanden.

Ein besonderer Dank geht selbstverständlich auch an alle Studienteilnehmer für das entgegengebrachte Vertrauen und die aufgewendete Zeit. Ohne ihre Mithilfe wäre die Durchführung dieser umfangreichen Untersuchungen sicherlich nicht möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meiner Familie, meiner Mutter und meinem Bruder für die moralische Unterstützung, Motivation und Rückenstärkung. Meinem Bruder Dr. Jochen Lensch danke ich besonders für die offene Kritik, Anregungen und Ratschläge sowie für die zahlreichen Möglichkeiten zur umfangreichen Diskussion.

Ganz besonders danke ich Elisa, für ihre unendliche Geduld, sehr viele Ermutigungen, ihre Nachsichtigkeit und so zahlreiche Entbehrungen, Danke!